

**Das Vorkommen und die Bedeutung
der Gewebsmastzellen im menschlichen
Knochenmark**

Waltraut Reiter

1973

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik am Lehrstuhl für
innere Medizin, spez. Hämatologie, der Universität München
(kommissarischer Vorstand: Prof. Dr. R. Marx)
und aus der Abteilung Hämatomorphologie, Institut für Hämatologie
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung / Assoziation
Euratom, München
(Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

Das Vorkommen und die Bedeutung der Gewebsmastzellen
im menschlichen Knochenmark

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Waltraut Reiter
aus Straubing

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Burkhardt
2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Marx
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1973



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Literatur
 2. 1. Morphologie der Gewebsmastzellen
 2. 2. Genese der Gewebsmastzellen
 2. 3. Topographie der Gewebsmastzellen
 2. 4. Chemismus und Funktion der Gewebsmastzellen
 2. 5. Beziehung von Gewebsmastzellen zu Blutmastzellen und eosinophilen Leukocyten
 2. 6. Hormonelle Beeinflussung der Gewebsmastzellen
 2. 7. Bedeutung der Gewebsmastzellen bei Entzündung, Fibrose und Allergie
 2. 8. Das Mastocytose-Syndrom
 2. 9. Gewebsmastzellen und Dermatosen
 - 2.10. Gewebsmastzellen und Neoplasmen
 - 2.11. Die Gewebsmastzellen bei cardio-vasculären Erkrankungen
 - 2.12. Gewebsmastzellen und Osteoporose, andere Osteopathien und Knochenheilung
 - 2.13. Gewebsmastzellen im Lymphknoten bei verschiedenen Erkrankungen
 - 2.14. Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark
 - 2.15. Literaturzusammenfassung
3. Material und Methode
 3. 1. Krankengut
 3. 2. Methoden
4. Ergebnisse
 4. 1. Allgemeine Cytologie und Topographie der Gewebsmastzellen im vorliegenden Material
 - 4.1.1. Morphologie
 - 4.1.2. Klassifikation
 - 4.1.3. Färbbarkeit
 - 4.1.4. Topographie

- 4.2. Verhalten der Gewebsmastzellen bei Normalfällen und bei verschiedenen Krankheiten
 - 4.2.1. Normalfälle
 - 4.2.2. Anämien
 - 4.2.3. Granulocyto- und Thrombopenien bzw. -pathien
 - 4.2.4. Mesenchymreaktionen
 - 4.2.5. Hämoblastosen, Osteomyelosklerosen, Myelofibrosen
 - 4.2.6. Reticulosen
 - 4.2.7. Osteopathien
 - 4.2.8. Polycythämia vera, Polyglobulie
 - 4.2.9. Knochenmarksmetastasen extramedullärer Tumoren

5. Diskussion

- 5.1. Gewebsmastzellen im Knochenmark bei Normalfällen
- 5.2. Gewebsmastzellen im Knochenmark bei verschiedenen Krankheitsgruppen

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Seit ihrer Entdeckung durch Paul Ehrlich sind die Gewebsmastzellen in zunehmender Weise ein Lieblingskind anatomischer, biologischer und biochemischer Forschung. Daß diese Zellen besondere Charaktereigenschaften haben mußten, hat schon Ehrlich mit der Feststellung des eigenartigen Phänomens der Metachromasie vermutet, von der wir heute wissen, daß sie auf das Vorhandensein hochdifferenzierter und biologisch wichtiger Stoffgruppen zu beziehen ist. In einer Fülle von Arbeiten wurden die Morphologie, die Verteilung der Gewebsmastzellen in den Geweben, sowie ihr Verhalten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen eingehend untersucht. Vor allem mangels entsprechender histomorphologischer Beobachtungen ist über die Bedeutung und das Vorkommen von Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark noch wenig bekannt. In folgender Arbeit soll an Biopsien aus dem menschlichen Beckenkamm versucht werden, die Rolle der Gewebsmastzellen im Knochenmark näher zu betrachten.

2. Literatur

2.1. Morphologie der Gewebsmastzellen.

Vor fast einem Jahrhundert entdeckte Paul Ehrlich (23), daß einige der "Waldeyerschen" Plasmazellen eine grobe Körnung im Cytoplasma enthielten, die sich metachromatisch anfärbte. Da er glaubte, daß es sich bei der Granula um gespeicherte Nährstoffe handle, nannte er die Zelle Mastzelle. Zur Abgrenzung von der Blutmastzelle, die 2 Jahre später ebenfalls von Ehrlich entdeckt wurde, spricht man besser von Gewebsmastzellen (GMZ).

Die GMZ sind etwa 15 bis 30 μ (48, 64), nach anderen Autoren 10 bis 20 μ (8) große mononucleäre Zellen, deren Gestalt von der Lage der benachbarten Zellen abhängt und flach, sphärisch, spindelförmig, sternförmig und sogar beinahe fadenförmig sein kann (2). An den reifen GMZ finden sich fast immer zahlreiche fingerförmige Ausläufer, die Mikrovilli (31). Im allgemeinen unterscheidet man 2 Typen von GMZ, die Mastblasten oder Promastocyten mit einem relativ großen Kern mit verwaschener Struktur und spärlicher cytoplasmatischer Granula und die Mastocyten mit einem runden kompakten Kern und dichter Granula im Cytoplasma (36). Csaiba u.a. (19) und auch Fernex (26) sind der Ansicht, daß die unreifen GMZ kleiner sind als die reifen, beweglicher und aktiver und sich außerdem teilen können. Im Bindegewebe nehmen sie an Größe zu, speichern Granula und werden so zu den reifen Zellen.

Die Granula haben eine Durchschnittsgröße von 0,1 bis 0,4 μ (8) bzw. 0,6 bis 0,7 μ (2, 91), sie sind in der Zellperipherie oft gehäuft, während perinucleär ein freier Hof bleibt. Im Elektronenmikroskop sieht man die charakteristische Feinstruktur aus konzentrischen, oft multizentrischen Lamellensystemen, die an Fingerabdrücke erinnern (91). Die Granula sind wasserlöslich, worauf schon Ehrlich hingewiesen hat, jedoch unlöslich in Methylalkohol,

eine Eigenschaft, die den GMZ den Namen "Basophile mit unlöslicher Granulation" einbrachte im Gegensatz zu den Blutmastzellen, deren Granula auch in Methylalkohol löslich sind (93). Die Granula der GMZ färben sich am besten mit Toluidinblau bei einem pH der Lösung von 4,33 (52). GMZ mit schlecht anfärbbaren Granula werden als "ghost cells" bezeichnet (79).

2.2. Genese der Gewebsmastzellen

Über die Herkunft der GMZ sowie über die Synthese ihrer Granula besteht noch keine Gewißheit. Während Ehrlich (23), Bensley (5) und Gusek (31), letzterer auf Grund elektronenoptischer Untersuchungen, annahmen, daß sich die GMZ aus undifferenzierten Fibroblasten entwickeln, Asboe-Hansen (2) und Fernex (26) ihre Herkunft von nicht granulierten fibroblastenähnlichen Praemastzellen ableiten, glauben andere Autoren (3, 22, 49, 62, 64, 66) an die lymphoplasmocytäre Theorie, wonach sich die GMZ aus Lymphocyten und Plasmazellen entwickeln sollen. Hottendorf (33) sieht als gemeinsamen Vorläufer von GMZ und Plasmazellen kleine Lymphocyten und diskutiert ebenfalls einen Übergang von Plasmazellen in GMZ und umgekehrt. Landsberger (45) nimmt an, daß es sich bei den Fibroblasten, Histiocyten und GMZ um Funktionsphasen der Bindegewebszelle handelt. Thiede (92) verfißt die Theorie, daß die GMZ aus Blutmonocyten entstehen. Nach Schauer (88) entwickeln sich die GMZ durch Abschnürungen undifferenzierter Zellen des Kapillarmesenchyms. Er stützt damit eine schon früher diskutierte Annahme von Riley (79).

Neben der heteroplastischen Vermehrung sieht man vereinzelt auch Mitosen, die allerdings postembryonal extrem selten sind, sowie ganz wenige Amitosen (8, 49, 64).

Die Hauptsynthese der GMZ-Granula scheint im Golgifeld zu erfolgen (8, 18, 25, 69, 87, 88), an der Synthese der Granula sind

Kernstoffwechselvorgänge beteiligt (88). Andere Autoren vertreten die Ansicht, daß die GMZ-Granula durch Heparinspeicherung maskierte Mitochondrien seien (31, 79) und begründen sie damit, daß der Aufbau, Umbau und Abbau der Granula im unmittelbaren Bereich der fermenttragenden Mitochondrien erfolge (57).

Postmortal soll eine baldige Autolyse der GMZ erfolgen (48), während die GMZ-Granula noch einige Tage p.m. ohne Veränderungen erhalten bleiben (7).

2.3. Topographie der Gewebsmastzellen.

Die GMZ sind bei allen Tierarten mehr oder weniger verbreitet. Sie kommen in allen Körperregionen vor, wobei ihre Häufigkeit in einem Organ in der Regel abhängig ist von der Menge des Bindegewebes. Dementsprechend zeigen parenchymatöse Organe im allgemeinen weniger GMZ (52, 78). Ihre Verteilung ist für jede Tierart typisch (8). Sie haben eine Vorliebe für die Nähe der Gefäße, die sie oft kettenartig umscheiden, insbesondere die Kapillaren und feinen Arteriolen (16, 26, 78). Die GMZ fehlen gänzlich innerhalb der Knorpel- und Knochengewebe, im Zentralnervensystem sind sie nur unter pathologischen Bedingungen vorhanden, z.B. in der Umgebung von apoplektischen Insulten, von Thrombosen und in Herden der multiplen Sklerose (17, 43, 46, 84).

Das GMZ-System ist bei den meisten Tierarten und auch beim Menschen voll ausgebildet bei Geburt (84). Von der Jugend bis zum Alter nimmt die Zahl der GMZ ab, parallel dazu vermindern sich die sauren Mucopolysaccharide und vermehrt sich das Kollagen, wie an menschlicher Haut, Myocard und Aorta gezeigt werden kann (2). Auch Fernex (26) findet nach Auswertung von 672 Obduktionsbefunden von Menschen im Alter zwischen 18 und 98 Jahren einen Abfall der GMZ in einigen Organen mit steigendem Alter.

Geschlechtsunterschiede zeigen sich nur in jungen Jahren, so haben junge Frauen mehr GMZ als gleichaltrige Männer (26).

2.4. Chemismus und Funktion der Gewebsmastzellen.

Staemmler beschrieb 1921 die GMZ als "einzelliges drüsiges Organ" des Bindegewebes (zit. nach Schauer 88). 1937 wurde von Jorpes, Holmgren und Wilander erkannt, daß die GMZ Heparin enthalten. Der Beweis dafür, daß Heparin in den GMZ selbst synthetisiert wird, wurde 1953 durch den Nachweis des intracellulären Einbaues von S^{35} -Sulfat und C^{14} -Glukose erbracht (35). Riley und West (80) entdeckten 1953, daß Histamin ebenfalls in den GMZ gebunden ist. Die Histidindecaboxylierung erfolgt im ungeformten Cytoplasma, während das Decarboxylierungsprodukt, das Histamin, dann in die Granula aufgenommen und wahrscheinlich über eine Zinkbrücke an das Heparin gebunden wird (37). Heparin ist durch saure SO_3H -Gruppen ausgezeichnet und könnte mit der Base Histamin eine salzartige Bindung eingehen (97, 98). Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin) wurde von Benditt u. a. (4) 1955 in den GMZ der Maus und Ratte nachgewiesen, in den menschlichen GMZ fand sich bisher nur die Vorstufe des Serotonins, das 5-Hydroxytryptophan (65). Außerdem kommen in den GMZ-Granula noch verschiedene Verbindungen vor wie SRS (= Slow-Reacting-Substance), aktive Polypeptide wie Bradykinin und Kallidin und noch nicht bewiesen Katecholamine (40, 84). Nach Asboe-Hansen (2) enthalten GMZ aus dem Peritoneum der Ratte Hyaluronsäure, jedoch lehnen andere Autoren (8, 16, 84) das Vorkommen von Hyaluronsäure in den GMZ ab. Weiterhin konnte Schauer (88) in den GMZ des Menschen und verschiedener Tierspezies mit histochemischen Nachweismethoden Leuzylaminopeptidase, saure Phosphatase, ATP-ase, unspezifische Esterase, Beta-Glukoronidase und ein trypsinähnliches Ferment in teils starker Aktivität nachweisen. Okun (67, 68) fand Tyrosinase als einen normalen Be-

standteil der Säugetier-GMZ. Da Tyrosin sowohl eine Vorstufe des Melanins als auch der Katecholamine ist, wirft die Tyrosinase-Aktivität der GMZ Fragen auf, die sowohl die Pigmentzellenbiologie als auch die Neurophysiologie betreffen.

Die Fähigkeit der GMZ ihre metachromatische Granula abzugeben, ist die Grundlage ihrer biologischen Aktivität (84). Die GMZ können ihre Granula in die umgebende Grundsubstanz freisetzen und sowohl außerhalb als auch innerhalb der Zelle auflösen. Auch eine partielle Degranulierung und Neubildung von Granula kann jederzeit und in allen Geweben stattfinden (2, 26). Die Degranulation erfolgt sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen und die freigesetzten Granula beeinflussen nicht nur die unmittelbare Umgebung, sondern über Lymph- und Blutgefäße auch entfernte Gebiete (65, 84). Alle Untersuchungen haben bisher keinen Aufschluß über die unterschiedlichen Mechanismen der GMZ-Entgranulierung ergeben (88). Man weiß, daß sogar die Hauptwirkstoffe der GMZ, wie das Heparin, Histamin und Serotonin, mehr oder weniger selektiv freigesetzt werden können (40, 84, 88). Eine Vacuolenbildung in den GMZ soll mit der Histaminabgabe zusammenhängen, während der eigentliche Degranulationsvorgang und die Lysis der Granula der sichtbare Ausdruck der Heparinabgabe sein soll.

Die Funktionen der GMZ scheinen so vielfältig zu sein wie die an diese Zelle gebundenen Substanzen. Heparin ist ein ubiquitärer Hemmstoff der Blutgerinnung in allen Phasen, übt weiterhin wahrscheinlich eine induktorische Wirkung auf die Fibroblasten aus, die an der Bildung der Grundsubstanz beteiligt sind und spielt somit eine Rolle in der Ablagerung, Resorption und Neubildung von Fibrillen im Bindegewebe (8, 78). Andererseits soll es eine entgiftende Wirkung haben infolge seiner Ionenaustauscheigenschaften (73) und soll außerdem einen Klärfaktor aktivieren, der im Serum

Chylomikronen auflöst und dadurch die Lipoproteide zugunsten der Fraktionen mit niederer Dichte verschiebt (8, 78), gerade der entgegengesetzte Mechanismus wie bei der Arteriosklerose (26). Durch Freisetzung von Histamin kommt es zu Vasodilatation und gesteigerter Gefäßpermeabilität und somit zur Bildung des lokalen Ödems. Zudem wirkt Histamin kontrahierend auf die glatte Muskulatur und als Anreiz für die Magensekretion (40). Histamin und Heparin scheinen eine antagonistische Wirkung zu haben (8, 78). Allerdings sind die GMZ nicht die einzigen Träger des Histamins im Körper. Auch Serotonin scheint zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur zu führen, jedoch ist seine Rolle noch weitgehend ungeklärt. SRS soll eine ähnliche, allerdings verzögerte Wirkung wie Histamin haben, ebenso Bradykinin und Kallidin (40).

2.5. Beziehungen von Gewebsmastzellen (GMZ) zu Blutmastzellen (BMZ) und eosinophilen Leukocyten.

2 Jahre nach der Entdeckung der GMZ fand Ehrlich Zellen mit metachromatischer Granula im circulierenden Blut und erkannte sofort, daß diese Zellen im Gegensatz zu den GMZ vom Knochenmark abstammen. Er nannte sie Blutmastzellen (BMZ). 70 Jahre später ließ sich in den BMZ dann auch ein hoher Gehalt an Histamin und Heparin nachweisen und es war nicht verwunderlich, daß man versuchte, Beziehungen zwischen diesen beiden Zellarten zu finden. Beide Zellsysteme enthalten metachromatische Granula, an die sowohl Heparin als auch Histamin gebunden sind, beide ergeben eine PAS positive Reaktion (53), die Urticaria pigmentosa ist häufig begleitet von einer Blutbasophilie, angeblich können Übergangsstufen zwischen beiden Zellen beobachtet werden und bei niederen Wirbeltieren sollen BMZ ins Gewebe auswandern. Außerdem kann unter geeigneten Bedingungen eine Degranulation sowohl der BMZ als auch der GMZ erreicht werden, z.B. bei anaphylak-

toiden Reaktionen, beim Stress und durch Glucocorticoide (65, 84). Manche Autoren sprechen von einer kompensatorischen Beziehung zwischen den BMZ und den GMZ (8, 84). Jedoch gibt es wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Zellsystemen. So ist die BMZ kleiner, rund, hat keine Pseudopodien, der Kern ist segmentiert, unregelmäßig, gelegentlich kleeblattartig (84), die Granula sind weniger dicht und ungleich groß, der Plasmasaum bedeutend schmaler (48). Elektronenmikroskopisch läßt sich eine lamelläre Feinstruktur der BMZ-Granula nicht nachweisen (91). Die Granula der BMZ färben sich mehr dunkelblau und sind löslich in Methylalkohol (93), während die GMZ-Granula eine mehr violette Färbung aufweisen (48). BMZ zeigen zumeist eine positive Peroxydasereaktion, die GMZ nie (93). Der Histamingehalt der BMZ ist niedriger. Der bedeutenste Unterschied liegt jedoch in ihrer Herkunft, denn die BMZ stammen ohne Zweifel aus dem haemopoetischen Gewebe, die GMZ nicht (84). Beim Menschen findet man GMZ nie im circulierenden Blut, allerdings gelangen beim Embryo sowie bei manchen Tierarten, wie z.B. Ratte und Maus, zuweilen GMZ ins Blut (93).

Viele Autoren glauben an eine enge Beziehung zwischen den GMZ und den eosinophilen Leukocyten (84). Wenn die GMZ degranulieren, sammeln sich rund um das Feld eosinophile Leukocyten an, die die freigesetzte Granula phagocytieren und durch intercelluläre Enzyme auflösen. Die Eosinophilen phagocytieren niemals etwas anderes als die Granula der GMZ. Sie scheinen durch Chemotaxis angelockt zu werden und wirken als Antihistaminikum, indem sie das bei der Degranulation freigewordene Histamin neutralisieren (61).

Ob GMZ zur Phagocytose fähig sind, ist ein viel diskutiertes Problem. Im allgemeinen werden mikroskopisch sichtbare Teile von ihnen nicht aufgenommen. Jedoch phagocytieren sie gelegentlich

Erythrocyten, wie Burkhardt (15) im Knochenmark bei einem Patienten mit haemolytischer Anaemie nachweisen konnte.

2.6. Hormonelle Beeinflussung der Gewebsmastzellen.

Nach Hypophysektomie scheint es keine bedeutende und konstante Änderung im GMZ-System zu geben. Die vom Hypophysenvorderlappen ausgeschütteten Hormone beeinflussen jedoch auf verschiedene Weise die GMZ. So führt ACTH fast immer zu einer Degranulation der GMZ und damit zu einer Zellverminderung, während das thyreotrope Hormon die Syntheseaktivität der GMZ steigert (2, 8, 84). Über die Wirkungen des somatotropen und des gonadotropen Hormons auf die GMZ kann bisher kaum etwas Sicheres ausgesagt werden (2, 84).

Die Glucocorticoide vermindern die Anzahl der GMZ, die Zellen erscheinen vacuolisiert, die Granula verklumpen (2, 84). Nach Asboe-Hansen (2) ist die Folge eine Abnahme des Gehaltes an sauren Mucopolysacchariden in der Grundsubstanz und damit eine verminderte Gefäßpermeabilität. Infektionen breiten sich leichter aus, entzündliche Reaktionen und Regenerationsprozesse werden gehemmt. Dagegen fand Blenkinsopp (6) unter Behandlung mit Prednisolon und Aldosteron kaum eine Änderung der GMZ in den Lungen von Ratten, lediglich die Zuwachsrates der GMZ war unter Prednisolon etwas erniedrigt, sodaß nach seiner Ansicht nur länger dauernde Cortisonbehandlung zu einem Absinken der GMZ-Zahl führen dürfte. Csaba u.a. (19) sahen unter Cortisonbehandlung sogar einen Anstieg der GMZ sowie eine schnellere Reifung der jungen GMZ. Bei der Thyreotoxikose oder bei Behandlung mit Thyroxin ist die Haut dünn und arm an sauren Mucopolysacchariden, die GMZ sind klein, wenig granuliert, wogegen beim Myxödem das Gewebe mit zahlreichen, stark granulierten GMZ durchsetzt ist (3, 84). Ovariectomie sowie Orchiectomie wirken

sich wenig auf die Zahl der GMZ aus (84). Allerdings sollen Östrogene eine GMZ-Vermehrung bewirken, vor allem in den Brustdrüsen (84) und im Uterus (26), während der Uterus während der Schwangerschaft wenig GMZ enthalten soll (26).

Die BMZ reagieren auf Hormone in ganz ähnlicher Weise wie die GMZ (26).

2.7. Bedeutung der Gewebsmastzellen bei Entzündung, Fibrose und Allergie.

Beim Ablauf der Entzündungsreaktion sind die GMZ wesentlich beteiligt. Bei der akuten Entzündung kommt es zur Degranulation und zum raschen Zerfall der GMZ und damit zu starker Verminderung mit gleichzeitigem Verlust der an die Granula gebundenen Aktivitäten. Histamin wird sofort und zwar bereits bei relativ geringfügiger Schädigung der Zelle frei. Wesentliche Teile des Heparins bleiben an die Granula gebunden und werden phagocytiiert (40). Durch Freisetzung von Histamin kommt es zur Vasodilatation und gesteigerten Gefäßpermeabilität und damit zur Bildung von Ödem (2, 39, 40, 41). Da bei der akuten Entzündung Hyaluronidase vermehrt gebildet wird, wahrscheinlich durch Bakterien und Viren, wodurch die Ausbreitung der Infektion erleichtert wird, sieht man die Aufgabe von Heparin in der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität. Außerdem beschleunigt Heparin die Fibrinverflüssigung und löst somit extravasal sich bildende Gerinnsel bei der Entzündung rasch auf (16). Bei chronischen Entzündungen und allen Vorgängen, die mit Proliferation von Bindegewebe einhergehen, findet man eine starke Vermehrung der GMZ (39, 40, 41). Jede Wundheilung, jeder Regenerations- und Organisationsprozeß beginnt mit einem lokalen Ödem und führt über das mucinöse Ödem zur Fibrose. Im jungen Granulationsgewebe sind zunächst wenig GMZ und wenig Histamin nachweisbar, mit dem Fortschreiten der Heilung nehmen

sie stark zu (2). In Keloiden finden sich ungewöhnlich viel GMZ, was besonders Fernex (26) bei seiner Studie über Afrikaner auffiel, bei denen jede kleine Hautverletzung zu hypertrophen Narben führt, eine Tatsache, die bei der Tätowierung ausgenutzt wird. Die Afrikaner haben besonders in der Haut weit mehr GMZ als Europäer und man glaubt, daß diese Hyperplasie des GMZ-Systems auf die in Afrika endemische Parasitose zurückzuführen ist.

Auch bei der Allergie kommt den GMZ eine bedeutende Rolle zu. Es scheint, daß sich eine Antigen-Antikörperreaktion an der Oberfläche der Zelle abspielt. Die Reaktion ist abhängig von der Temperatur, dem pH-Wert, der Ionenstärke und von dem vorhandenen Komplement und kann verlangsamt ablaufen oder unterdrückt werden durch Substanzen, die enzymhemmende Eigenschaften haben (38, 42). Durch die Antigen-Antikörper-Reaktion tritt eine Degranulation der GMZ ein, Histamin, Heparin und andere Substanzen werden frei gesetzt und bestimmen die allgemeine Symptomatologie der Anaphylaxie bei den verschiedenen Tierspezies und beim Menschen (84). Allerdings ist nicht ganz klar, ob die GMZ-Degranulation bei der Anaphylaxie wirklich am Anfang der Gewebsreaktion steht oder ob sie sekundär eine Antwort auf die Veränderung des Gewebemilieus ist (65). Selten kommt es bei anaphylaktoiden Reaktionen zur Zerstörung der GMZ, eigentlich nur dann, wenn das Antigen in dauerndem Kontakt mit der GMZ bleibt (19).

In fortschreitenden Stadien der mesenchymalen Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes, Sklerodermie, rheumatoider Arthritis, Dermatomyositis und Polyarteriitis nodosa sind die GMZ fast immer erhöht. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß die vasculären und extravasculären Schäden durch allergische oder Autoimmunprozesse bedingt sind und die Freisetzung von Histamin, Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und vielleicht auch Heparin irgendwie dabei beteiligt ist (1, 2, 8).

2.8. Das Mastocytose-Syndrom.

Das Krankheitsbild der pathologischen Mastzellwucherung ist bereits seit 1869 bekannt, als Nettleship eine chronische Urticaria mit fleckförmigen, bräunlichen Pigmentierungen beschrieb. Unna wies 1887 in den Hautläsionen eine extreme GMZ-Vermehrung nach. Besonderes Interesse gewann das Krankheitsbild, als Riley auf Grund der typischen Quaddelbildung nach örtlicher Reizung bei Urticaria pigmentosa in den GMZ die hauptsächlichen Histamin-träger des Organismus vermutete und diese Hypothese durch entsprechende biochemische Untersuchungen bestätigte (9, 71). Die auf die Haut beschränkte Urticaria pigmentosa und die Mastzellenreticulose sind durch cytologische und cytochemische Eigenschaften zu unterscheiden. Von beiden Formen kann man die Urticaria pigmentosa mit weitverbreiteten Skeletveränderungen, jedoch ohne weitere Generalisationszeichen, abgrenzen (50). Das klinische Bild der Urticaria pigmentosa wird in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch die Hautveränderungen als Leitsymptome charakterisiert. Die typischen Läsionen sind flache, bräunliche Herde, wobei es bei örtlicher mechanischer oder thermischer Reizung zur Urticariabildung kommen kann. Seltener finden sich papulöse oder sogar bullöse Hautveränderungen, sowie Tumoren (9). Diese Erscheinungen machen oft nur geringfügige Beschwerden, sodaß eine beträchtliche Anzahl Kranker niemals einen Arzt konsultiert (71).

Allerdings können die Skeletveränderungen bei der Urticaria pigmentosa starke örtliche Schmerzen hervorrufen. Sie treten in Form von osteosklerotischen Herden mit endostaler Knochenbildung und Verdickung der Compacta, sowie osteoporotischen Veränderungen mit verdickter Trabekelbildung in Erscheinung (9). Anders sind die Knochenmarks- und Knochenveränderungen bei der Mastzellenreticulose, die eine nahe morphologische Beziehung zur Osteomyelo-

sklerose zeigen. Der Knochen wird im faserreichen Mark metaplastisch gebildet, ohne daß Osteoblasten oder osteoide Säume auftreten (50).

Bei der generalisierten Urticaria pigmentosa wurden Mastzelleninfiltrate weiterhin in folgenden Organen gefunden: An den Lungen, wobei ein Bronchospasmus als Histaminwirkung eigenartigerweise selten beobachtet wurde (9, 50), in der Leber und Milz, was einerseits zur Vergrößerung dieser Organe, andererseits aber durch ausgeprägte Fibrose zu fortschreitendem Funktionsausfall führen kann (50). Da oft viele GMZ in der Mukosa des Dünndarms gefunden wurden, erklärt sich das häufige Vorkommen von Malabsorption und Diarrhoen bei dieser Krankheit (2, 77).

Die subjektiven Beschwerden bei Mastocytose-Syndrom beruhen meist auf der vermehrten Bildung und Ausschüttung von Histamin, so die Urticaria und der Juckreiz, das mitunter bedrohliche Flush-Syndrom, wobei es zu ausgeprägter Gesichts- und Thoraxrötung, sowie zu Tachycardie, praecordialem Druck, Kollaps, Übelkeit und Kopfschmerzen und gelegentlich zu Fieberanfällen kommen kann (9, 11). Die klinischen Auswirkungen der Heparinüberproduktion sind bisher viel weniger klar erfaßbar, da Heparin anscheinend in der Mehrzahl der Fälle nicht zur generalisierten Wirkung kommt. Die Blutgerinnungszeit ist in der Regel normal, nur bei einigen genau untersuchten Fällen fanden sich vereinzelt ein pathologischer Prothrombinverbrauch, eine verlängerte Recalcifizierungszeit, eine Erhöhung des Thrombininhibitors, sowie ein pathologischer Heparintoleranz- und Protamintitrationstest. Diese Erscheinungen könnten im Sinne einer Vermehrung heparinähnlicher Substanzen im Blut gedeutet werden (21, 44, 77). Remy (77) fand bei einer generalisierten Urticaria pigmentosa eine geringfügige Thrombopenie, sowie vermehrt und unreifzellige Megakaryocyten im Knochenmark. Ausgeprägte Blutungen gehören jedoch nicht zum klinischen Bild

und werden nur in Einzelfällen beschrieben (9). Auch könnte eine gelegentlich einmal beobachtete Verlängerung der Blutgerinnungszeit auf eine durch GMZ-Infiltrationen insuffiziente Leber zurückzuführen sein (76). Wenn die Erkrankung einen leukämischen Verlauf nimmt, d.h. wenn GMZ in das periphere Blut ausgeschwemmt werden, führt sie meist unter Symptomen wie fortschreitenden Anämie und Thrombocytopenie mit haemorrhagischer Diathese innerhalb weniger Monate zum Tode (9, 11, 28, 50).

2.9. Gewebsmastzellen und Dermatosen.

Die normale Haut von Europäern enthält relativ wenige GMZ, die klein, spindelförmig und gewöhnlich fein granuliert sind. Fernex (26) fand bei den Senegalnigern eine außergewöhnlich hohe Konzentration von GMZ in der Haut. Eine ganze Reihe verschiedenster Dermatosen gehen mit einem lokalen Anstieg der GMZ-Dichte einher. Zahlreiche GMZ findet man in den kahlen Bezirken der Alopecia areata, in den von Psoriasis befallenen Hautbezirken, speziell um die Talgdrüsen (84) und bei fast allen juckenden Dermatosen, z.B. der Neurodermatitis, allergischen Dermatitis, Lichen ruber planus, Kontaktdermatitis, nummulärem Ekzem, Urticaria, Dermatitis herpetiformis und Erythema exsudativum multiforme (1), außerdem bei Xeroderma pigmentosum und Pigmentnarben. Allerdings sind die GMZ bei Morbus Addison und bei der Hämochromatose nicht erhöht (84). Weiterhin sieht man reichlich GMZ um Hautcarcinome, Fibrome, bes. bei der Neurofibromatosis generalisata (Recklinghausen), während wiederum um Pigmentnaevi GMZ außergewöhnlich selten vorkommen (1).

2.10. Gewebsmastzellen und Neoplasmen.

Bereits Ehrlich hat 1879 darauf hingewiesen, daß man im Bindegewebe menschlicher Carcinome GMZ in großer Menge findet. In-

interessant ist die Beobachtung an praecancerösen Hautpapillomen, die bei Mäusen durch Cancerogene erzeugt wurden und sehr viele GMZ im Bindegewebe enthalten. In dem Moment, in dem der Tumor maligne zu wachsen beginnt, verschwinden die GMZ (2, 84). Andere Autoren konnten zeigen, daß langsam wachsende Tumoren im Tumorstroma und im umgebenden Bindegewebe viele GMZ aufwiesen, die alle eine Granulaemission zeigten, während sich in und um schnell wachsende Tumoren wenig GMZ befanden, die auch wiederum nur zu einem kleinen Teil degranuliert waren (45). Man nimmt an, daß die GMZ bei der lokalen Abwehr des Organismus gegen maligne entartete Zellen eine Rolle spielen (2), vielleicht sind sie aber auch Ausdruck der reaktiven Entzündung des Bindegewebes und der Bindegewebsproliferation um die neoplastischen Herde (84).

2.11. Die Gewebsmastzellen bei cardio-vasculären Erkrankungen.

Das Hauptvorkommen von GMZ rund um kleine Gefäße hat viele Vermutungen über die mögliche Rolle dieser Zellen bei cardio-vasculären Erkrankungen hervorgerufen, insbesondere bei der Atherosklerose. Viele Autoren stellten fest, daß die GMZ um Gefäße besonders des Myocards signifikant im Alter abfallen. Kinder zeigen eine sehr wechselnde GMZ-Zahl in der Wand der Gefäße, im Durchschnitt war die Zahl niedriger als die bei jungen Erwachsenen (86). Bei der Arteriosklerose nahm die Zahl der GMZ in der Intima bis zum völligen Verschwinden ab, dagegen stieg sie in der Adventitia eher an, was vielleicht mit der Bindegewebsproliferation in den Wänden der arteriosklerotisch veränderten Gefäße erklärt werden könnte (72). Außerdem wurde das Verhalten der GMZ unter atherogener Diät untersucht und man fand, daß das erhöhte Angebot von Fett zu einer Degranulation der GMZ führt und daß eine chronische Hyperlipämie eine Überbeanspruchung des GMZ-Sy-

stems verursacht, die allmählich zu einer allgemeinen Verminderung dieser Zellen führt (26, 59, 60, 70). Allerdings beobachteten alle Autoren eine erhebliche Schwankungsbreite der GMZ-Zahl an den Gefäßen der verschiedenen Organe. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von Fernex (26), der bei den Senegalnegern mit ihrem hohen GMZ-Gehalt im Myocard nur ganz selten einen Herzinfarkt beobachten konnte. Der Blutfettspiegel ist selbst bei überfütterten Afrikanern niedrig. Allerdings neigen sie vermehrt zu Endocardfibrosen, was ohne weiteres mit der GMZ-Anreicherung in Einklang zu bringen ist.

2.12. Gewebsmastzellen und Osteoporose, andere Osteopathien und Knochenheilung.

Daß die GMZ irgendeine Beziehung zur Osteoporose haben könnten, ist ein relativ junges Kapitel der GMZ-Forschung. Epker (zit. nach Frame, 27) erkannte 1965, daß die altersbedingte Osteoporose sich aus einer fortschreitenden Vergrößerung der Knochenmarkshöhle auf Kosten der corticalen Dicke ergibt und forderte die Anwesenheit eines Stoffes an der cortico-endostalen Oberfläche, der eine negative Knochenbilanz begünstigt. Griffith (30) u. a. berichteten 1965 von Kompressionsfrakturen der Wirbel nach längerem Gebrauch von Anticoagulantien und Goldhaber (29) stellte ebenfalls 1965 fest, daß die Knochen chronisch heparinisierter Ratten weniger röntgendicht, weicher zu schneiden und zellärmer sind. Schon früher hatte Urist u. a. (94) eine Skeletverdünnung und Anhäufung von GMZ am Endost und im Knochenmark bei Ratten demonstriert, die mit Calcium und Vitamin D armer Nahrung aufgezogen wurden. Goldhaber (29) glaubt, daß Heparin die Kollagenaseaktivität stimuliert und dadurch zur Osteoporose führt. Tatsächlich hat das Knochenhomogenat von chronisch heparinisierten Ratten 2 bis 4 mal mehr Kollagenase als von normalen Kontrolltieren. Außerdem könnte das Heparin sich mit dem Kollagen verbinden und durch

Verdrängung von labilen Esterbrücken dessen Helixstruktur zerstören (95). Frame u. a. (27) zeigten in einer Studie an 135 Frauen über 50 Jahren mit Involutionsosteoporose eine Beziehung zwischen Vermehrung der GMZ im Knochenmark und abnehmender Knochendichte. Vielleicht, so meint Frame, könnte das Heparin aus den GMZ eines von mehreren auf der endostalen Oberfläche der Knochenkortex lokalisierten Faktoren sein, die eine negative Knochensbilanz begünstigen. Auch von anderen Autoren wurde diese Ansicht bestätigt (96). Schlachetzki (89) kommt bei vergleichenden tierexperimentellen Untersuchungen zu dem Ergebnis einer signifikant verminderten Zuwachsrate an mineralisiertem Knochen im wachsenden Osteon und einer Ausbildungs- und Reifungsstörung von Regenerationsknochen durch Heparin, wobei eine vielschichtige Wirkung des Heparins während der einzelnen Phasen der Knochenneubildung denkbar wäre. Rasmussen (74, 75) sah eine erhebliche Zunahme von GMZ bei Ratten, welche eine Hypocalcämie erzeugende Nahrung erhielten. Bei parathyreodektomierten Tieren, die ebenfalls eine Hypocalcämie aufwiesen, wurde jedoch eine signifikante Abnahme der GMZ gefunden. Diese Befunde weisen darauf hin, daß das Parathormon die Anzahl der GMZ beeinflussen könnte. Die erhöhte Anzahl der GMZ bei diätbedingter Hypocalcämie erfolgt deshalb vermutlich nicht durch die Hypocalcämie per se, sondern durch einen gleichzeitig auftretenden sekundären Hyperparathyreoidismus. Eine ausgesprochen endostale Lokalisation der GMZ fand sich bei diesen Versuchen nicht, sie kommen diffus im Knochenmark, vor allem im metaphysären Anteil vor (81).

Allerdings sollen die GMZ auch bei der Frakturheilung eine Rolle spielen. So fand Lindholm (54, 55, 56) bei Untersuchungen an Ratten eine Anhäufung von GMZ nach experimentellen Knochenbrüchen am 3. bis 13. Tag und danach wieder eine langsame Abnahme dieser Zellen. Die GMZ degranulierten im Frakturbereich und liefern möglicherweise Stoffe, die zur normalen Ossifikation notwendig sind.

Auch in experimentell erzeugten Exostosen fanden sich zahlreiche GMZ im neugebildeten Knochenmark und am Endost der Knochen-trabekel und ebenso bei Resorption und Umbau der enchondralen Trabekeln (85).

2.13. Gewebsmastzellen im Lymphknoten bei verschiedenen Erkrankungen.

Bereits im normalen Lymphknoten kommen GMZ immer vor und finden sich in der Kapsel, den Bindegewebssepten, in den Sinus und sogar in der Pulpa. Ihre Anzahl ist großen Schwankungen unterlegen und wohl vom augenblicklichen Funktionszustand des Lymphknotens abhängig. Lennert und Illert (51) bezeichneten in 4μ dicken Schnitten von Lymphknoten die GMZ-Zahl zwischen 100 und 500 pro cm^2 als normal, Werte, die darüber lagen als Mastocytose, darunter als Mastopenie. Die GMZ-Zahl kann bei akuter Entzündung auf Null absinken, so z.B. bei der Katzenkratzkrankheit oder bei einer abscedierenden Lymphadenitis. Bei einem Fall von Lymphknoten-Filiariosis wurde die höchste Zahl von GMZ gefunden, gleichzeitig bestand hier eine hochgradige Eosionophilie. Sehr viele GMZ wiesen auch die Fälle von lipomelanotischer Reticulose auf und man könnte an einen Zusammenhang zwischen GMZ und Melanin denken. Unter den malignen Erkrankungen der Lymphknoten finden sich die meisten GMZ bei der Makroglobulinämie Waldenström, was differentialdiagnostisch oft sehr wichtig sein kann. Hohe GMZ-Zahlen sprechen im Zweifelsfall eben mehr für die Makroglobulinämie Waldenström als für lymphatische Leukämie, Lymphosarkom und Morbus Hodgkin. Nur wenig vermehrt sind die GMZ beim Morbus Boeck und der epitheloidzelligen Tuberkulose, wo sie sich vor allem am Rande der Granulome im lymphatischen Restgewebe aufhalten. Bei chronischen Reizzuständen der Lymphknoten mit oder ohne faßbare Ursache sind die GMZ erhöht und auch in den axillären

Lymphknoten bei Mammacarcinom findet man mehr GMZ als üblich (47, 48, 51).

2.14 Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark.

Im Gegensatz zu den bemerkenswerten Fortschritten der tierexperimentellen und biologischen GMZ-Forschung sind die Kenntnisse über das Vorkommen von GMZ im Knochenmark des Menschen erstaunlicherweise sehr gering. Lange Zeit war es umstritten, ob es sich bei den GMZ um normale Markbestandteile oder stets um den Ausdruck eines pathologischen Markprozesses handle. Im üblichen Objektträgerausstrich des aspirierten Vitalmarkes begegnet man GMZ so gut wie nie. So beobachtete Fadern (24) unter 2800 Knochenmarksausstrichen nur in 7 Fällen GMZ. Im Quetschpräparat aspirierter Markbröckel fanden sich bei Williams (101) GMZ in durchschnittlich 17% der Fälle, bei Kabelitz (36) waren bei gleichartiger Materialgewinnung in fast allen Präparaten GMZ, wenn auch oft nur ganz vereinzelt, zu beobachten. Im Schnittpräparat aspirierter Markbröckel stellte Johnstone (34) bei 75% aller Fälle GMZ fest und hält sie für normale Bestandteile des Knochenmarks. Werner und Krause (100) überprüften das Vorkommen von GMZ im postmortalen Knochenmark. Sie konnten in 80% der von nicht entkalktem Rippenmark gewonnenen Präparate GMZ nachweisen, während es im entkalkten Wirbelmark zu einem weitgehenden Verlust der darstellbaren GMZ durch säurehaltige Entkalkungsflüssigkeit gekommen war. So scheint die in der Literatur vermehrte Unterschiedlichkeit in der Häufigkeit und Menge der Knochenmarks-GMZ methodische Gründe zu haben.

Die Menge der physiologischerweise vorhandenen GMZ ist variabel und schwankt in weiten Grenzen (100). So hat ausgerechnet Fadern (24) einen Normalfall mit erheblicher GMZ-Vermehrung, Williams (101) fand bei sonst normalem Knochenmark 2 mal die GMZ stark,

21 mal mäßig vermehrt und vermißte sie bei 134 Normalfällen überhaupt. Johnstone (34) beobachtete sie auch im Mark von durch Unfall verstorbenen Menschen, macht jedoch keine Angaben über ihre Häufigkeit.

Eine Beziehung zwischen GMZ-Gehalt des Knochenmarkes und Lebensalter wird nur bei Johnstone (34) und Werner und Krause (100) erwähnt. Die Autoren neigen zu der Ansicht, daß eine leichte altersabhängige GMZ-Zunahme zu beobachten sei. In seiner Studie über GMZ im frühkindlichen Knochenmark untersuchte Werner (99) 59 Fälle im Alter von 0 bis 14 Jahren und fand einen vorübergehenden Häufigkeitsgipfel im 2. Trimenon, dessen Höhe erst zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr wieder erreicht wird, um dann bis zum 14. Lebensjahr kontinuierlich anzuhalten. Eine signifikante Geschlechtsdifferenz ist weder im Kindesalter noch bei Erwachsenen festzustellen (99, 100).

Versucht man nun eine Beziehung zu schaffen zwischen der Vermehrung der GMZ im menschlichen Knochenmark und den verschiedenen Erkrankungen, so findet man in der Literatur ein sehr buntes, uneinheitliches Bild. Chronische interstitielle Entzündungen des Knochenmarks mit folgender Hypo- bis Aplasie des spezifischen Markparenchyms gehen häufig mit einer GMZ-Proliferation einher, wobei nicht klar ist, ob die Vermehrung primärer oder sekundärer Natur ist (24, 34, 79, 82). Jedoch findet Johnstone (34) bei 16 Fällen von schwerer Markdepression nur 5 mal eine GMZ-Erhöhung, sodaß eine Markhypoplasie nicht unvermeidlich mit einem GMZ-Anstieg verbunden sein muß. Klinisch äußern sich die Knochenmarksveränderungen in aplastischen Anämien, Agranulocytosen und zuweilen in Thrombopenien (24, 34, 52, 80, 84). Die meisten schwereren Anämien zeigen eine GMZ-Vermehrung im Knochenmark. So bringt Bremy (10) eine Aufstellung von 20 Fällen aregeneratorischen Anämien mit prognostisch im allgemeinen ungünsti-

gem Verlauf, die alle eine GMZ-Proliferation im Knochenmark zeigen. Ätiologisch waren die Anämien durch ein Malignom, infektiös-toxisch, durch hämolytische Vorgänge bei hepatolienalem Syndrom, durch eine Haemolyse vom Typ Marchiafava-Micheli sowie durch generalisierte Hämochromatosen verursacht. In 4 Fällen blieb die Anämie ungeklärt. Kabelitz (36) und Johnstone (34) fanden GMZ-Erhöhrungen beim Morbus-Biermer, jedoch berichtete Johnstone auch von Perniciosafällen ohne GMZ im Knochenmark. Das gleiche gilt für die Eisenmangelanämien, wobei bei beiden Anämieformen es keinen Unterschied zu machen scheint, ob sie behandelt sind oder nicht (34, 36). Auch besteht keine Beziehung zwischen dem Eisengehalt des Knochenmarks und den GMZ (34, 63).

Bei der allgemeinen Reaktionsbereitschaft des Knochenmarkes ist es nicht verwunderlich, daß viele Allgemeinkrankheiten mit einer GMZ-Proliferation einhergehen. Kabelitz (36) findet sie bei verschiedenen Leberschäden, insbesondere bei Lebercirrhosen, außerdem bei Endocarditiden, Johnstone (34) beschreibt sie in einem Fall von einer allerdings atypischen rheumatoiden Arthritis und nicht zuletzt findet man GMZ-Vermehrungen im Knochenmark bei Neoplasmen, z.B. beim Magencarcinom (36), Bronchialcarcinom (34) und Prostatacarcinom (24) und als Reaktion auf Morbus Hodgkin, auf tuberkulöse Lymphadenitis sowie auf syphilitische Infektionen (24, 34, 36). Hauser (32) berichtet über GMZ-Proliferationen im Knochenmark bei bestimmten Dermatosen, z.B. bei leukämischen Hautinfiltraten, bei einer cutanen Form einer chronischen Porphyrie, bei der allerdings auch noch eine chronische Nephritis mit nephrotischem Einschlag bestand, bei urticarciellem toxischem Exanthem mit Tonsillitis und Otitis media chronica, sowie in Fällen von Mycosis fungoides im Tumorstadium und auch bei Prämycosis, außerdem bei seborrhoiden und ekzematoiden Erythrodermien und bei Akrodermatitis chronica atrophicans. Bei der

Psoriasis fand er GMZ nur ganz vereinzelt.

In der Gruppe der Hämoblastosen und Reticulosen wird eine GMZ-Vermehrung im Knochenmark meist innerhalb eines lympho-plas-macellulären Infiltrates beschrieben bei der akuten und chronischen lymphatischen Leukämie (24, 34, 52, 101). Besonders auffällig ist sie bei der Makroglobulinämie Waldenström (52, 82), wobei sie differentialdiagnostisch eine Rolle spielt, aber trotz allem auch hier nicht obligatorisch ist (47, 84). Williams (101) berichtet von einer GMZ-Vermehrung im Knochenmark bei einem Fall von monocytärer Leukämie und bei einem Plasmocytom.

Eine Beziehung zwischen GMZ und Polycythämia vera wird meines Wissens nirgends beschrieben, allerdings erwähnt Schubert (90) eine Vermehrung der Blutmastzellen bei dieser Krankheit.

Die Aufgliederung der Leichenmarksbefunde von 182 Fällen bei Werner und Krause (100) nach Todesursachen ergab keine sicheren Beziehungen zum Auftreten von GMZ im Knochenmark. Die Autoren haben allerdings alle Blutkrankheiten, chronischen Anämien und Knochenmarksmetastasen ausgeschlossen. Eine Gegenüberstellung von entzündlichen und nichtentzündlichen Erkrankungen sowie bösartigen Geschwülsten zeigte für jede der 3 Krankheitsgruppen praktisch die gleiche Häufigkeit an GMZ wie im Gesamtmaterial. So wird von diesen Autoren übereinstimmend mit Johnstone (34) eine Krankheitsabhängigkeit des GMZ-Vorkommens im Knochenmark abgelehnt. Eine pathognomonische Bedeutung einer GMZ-Vermehrung im Knochenmark ist somit noch ungewiß.

2.15 Literaturzusammenfassung

"GMZ kommen im Bindegewebe vor und enthalten cytoplasmatische Granula, die sich unter gewöhnlichen histologischen Bedingungen

metachromatisch anfärben." Diese Definition von Seyle (84) trennt die GMZ von epithelialen Zellen, die metachromatische Granula enthalten und auch von den Blutmastzellen, die aus basophilen Myelocyten entstehen. Andererseits schließt diese Definition unreife oder degranulierte Zellen ein. Es gibt zahlreiche Thesen über die Entwicklung der GMZ und die Synthese ihrer Granula.

Die Hauptfunktion der GMZ scheint die Produktion von Heparin, Histamin und, zumindest bei einigen Tierarten, Serotonin zu sein. Weiterhin kann man in der Zelle zahlreiche Enzyme mit histochemischen Methoden nachweisen.

Das Mastocytose-Syndrom ist der Ausdruck der pathologischen GMZ-Wucherung. Jedoch spielen die GMZ auch eine Rolle bei Entzündungen, anaphylaktischen Reaktionen, Fibrosen und vielen Dermatosen. Die Bedeutung der GMZ bei Neoplasmen, cardio-vasculären Krankheiten, Osteoporosen und anderen Osteopathien wird diskutiert.

Die Kenntnisse über das Vorkommen der GMZ im Knochenmark des Menschen sind sehr gering. Viele Autoren sind sich jedoch jetzt darüber einig, daß die GMZ ein normaler Bestandteil des Knochenmarks sind. GMZ-Proliferationen im Knochenmark finden sich bei schweren Anämien, bei Makroglobulinämie Waldenström und bei den lymphatischen Leukämien, außerdem bei chronischen interstitiellen Entzündungen des Knochenmarkes. Weitere Angaben über reaktive Mastocytosen im Knochenmark gibt es nur vereinzelt und sie sind zum Teil sehr widersprüchlich. Eine Krankheitsabhängigkeit des GMZ-Vorkommens im Knochenmark wird infrage gestellt.

3. Material und Methode

3.1. Krankengut

Das untersuchte Material stammt von insgesamt 820 Patienten. Davon waren 33 zweimal, 4 dreimal myelotomiert worden. 6 Präparate wurden 6 bis 8 Stunden post mortem gewonnen. Die Proben wurden folgenden Krankheitsgruppen zugeordnet:

Diagnose	Gesamt- zahl	männl.	weibl.	Durchschnitts- alter (Jahre)
Normalfälle	25	18	7	31,9
Anämien	42	15	27	46,9
Eisenmangelanämie	8	3	5	39,3
M. Biermer	10	5	5	58,8
Mikroshärocytose	6	2	4	30,3
erworbene hämolyt. Anämien	18	5	13	51,4
Coombs positiv	8	1	7	55,3
Coombs negativ	10	4	6	48,3
<u>Granulocyto- u. Thrombopenien</u>				
Myeloische Insuffizienz	59	25	34	44,9
Myel. Insuff., partiell	36	17	19	43,4
Myel. Insuff., total	23	8	15	47,4
Myeloische Reaktion b. Infekt	50	24	26	43,0
M. Werlhof	20	6	14	33,0
<u>Mesenchymreaktionen</u>				
Hepatogene Myelopathie	16	10	6	42,6
Nephrogene Myelopathie	22	11	11	43,9
Tumormyelopathie	44	20	24	51,7
Rheumat. Erkrankungen	63	21	42	43,1
Rheum. Fieber	10	4	6	31,6

<u>Diagnose</u>	<u>Gesamt- zahl</u>	<u>männl.</u>	<u>weibl.</u>	<u>Durchschnitts- alter (Jahre)</u>
<u>Mesenchymreaktionen (Forts.)</u>				
Rheum. Arthritis	17	7	10	48,3
Erythematodes visceralis	18	1	17	36,1
Felty-Syndrom	6	1	5	58,7
Periarteriitis nodosa	8	6	2	47,1
Sklerodermie u. Erythrodermie	4	2	2	49,3
Amyloidose	1	-	1	48,0
<u>Haemoblastosen</u>	<u>117</u>	<u>71</u>	<u>46</u>	
Stammzell-Leukose	19	12	7	37,6
unreife Myelose	22	10	12	51,0
Erythromyelose u. -blastose	4	3	1	64,8
Reife granul. Myelose	15	13	2	45,7
lymphat. Leukose	29	19	10	58,1
Megakaryocyt. Myelose	28	14	14	56,2
<u>Myelofibrose</u>	<u>13</u>	<u>5</u>	<u>8</u>	<u>56,7</u>
<u>Osteomyelosklerose</u>	<u>24</u>	<u>12</u>	<u>12</u>	<u>53,2</u>
<u>Reticulosen</u>				
M. Boeck	10	4	6	47,2
M. Hodgkin	15	9	6	36,3
Lymphoidzell. Reticulose	9	6	3	43,9
M. Waldenström	14	6	8	61,4
Plasmozell. Reticulose	43	21	22	60,5
Undiff. Retic. u. Ret.-Sarkomat.	10	5	5	38,7
Speicher-Reticulose (Hand-Schüller-Christian)	2	1	1	55,5
<u>Osteopathien</u>				
Osteoporose	48	19	29	52,1
Osteoporose bis 50 J.	20	10	10	39,7
Osteoporose ab 50 J.	28	9	19	61,0

Diagnose	Gesamt- zahl	männl.	weibl.	Durchschnitts- alter (Jahre)
<u>Osteopathien (Forts.)</u>				
Osteomalazie	18	7	11	39,4
Hyperparathyreoidismus	25	13	12	49,4
M. Paget	10	5	5	65,4
<u>Polycythämia vera</u>				
P.v., unbehandelt	44	23	21	56,1
P.v., 1 mal behandelt	7	3	4	64,1
P.v., wiederholt behandelt	28	16	12	61,4
<u>Polyglobulie</u>	23	22	1	44,8
<u>Knochenmetastasen extramed. Tumoren</u>	18	3	15	55,1
<u>Insgesamt</u>	820	401	419	

3.2. Methoden

Die verwendeten Gewebsproben wurden nach einem von Burkhardt (13, 14) angegebenen Verfahren mittels einer motorgetriebenen Hohlfräse von 4 mm Innendurchmesser und einer Spezialzange aus dem Beckenkamm entnommen. Nach Fixation in einem gepufferten Methanol-Formol-Gemisch wurden sie in Methacrylat eingebettet, sodann 3 μ dünn geschnitten und gefärbt. Bei der hier vorliegenden Arbeit wurden Schnittpräparate ausgewertet, die mit Gallaminblau-Giemsa gefärbt waren. Je nach Größe des Präparates wurden die GMZ auf einer Markfläche von 20 bis 60 qmm im Durchschnitt von 40 qmm, ausgezählt und getrennt nach ihrer Lage an arteriellen Gefäßen, an Marksinus, im Mark ohne Beziehung, an und in lympho-plasmazellulären Infiltraten und am Endost

angegeben. Außerdem wurde versucht die GMZ zu unterteilen in reife, unreife, mitotische und pyknotische Zellen. Die Betrachtung erfolgte durch ein Mikroskop von C. Zeiss bei 250 facher Vergrößerung.

Das Material wurde statistisch nach dem Wilcoxon-Test in der Variation von Mann und Whitney ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeine Cytologie und Topographie der GMZ im vorliegenden Material.

4.1.1. Morphologie

Morphologisch handelt es sich bei den GMZ um auffällige und kaum übersehbare Zellen. Ihr Charakteristikum ist die grobe metachromatische Granulierung im Cytoplasma. Eine Verwechslung mit den Blutbasophilen, die ebenfalls eine metachromatische Granula besitzen, ist nicht möglich, da durch die Art der Fixation des Gewebstückes die Granula der Blutbasophilen herausgelöst wurden. Große Unterschiede ergeben sich in Hinblick auf die Form und Größe der GMZ. Sie sind etwa doppelt so groß wie die kleinen Lymphocyten und im Durchschnitt etwas größer als Plasmazellen. Es gibt runde und ovale Formen, sowie spindelförmige, fadenförmige und dendritenzellartige Zellen, oft mit sehr langen Fortsätzen. Die verzweigten und langgestreckten Formen finden sich häufiger in engem Kontakt mit den Gefäßwänden und an den Sinus, während im Parenchym und in lymphoplasmazellulären Infiltraten die runde bzw. ovale Form überwiegt.

4.1.2. Klassifikation

Schwierig ist es zwischen den verschiedenen GMZ-Typen zu unterscheiden. Es gibt voll granulierten Zellen, die einen meist kleinen, dichten Kern haben, der häufig von der Granula gänzlich bedeckt ist und es gibt schwächer granulierten Zellen, die kleiner sind, deren Granula sich heller anfärben und die einen großen lockeren Kern haben, der deutlich sichtbar ist. Einzelne GMZ zeigen Vacuolen in ihrem Plasma. Es gibt allerdings zahlreiche Übergangsstufen zwischen den beiden Formen. Bezeichnet man die dicht granulierten Zellen als reife GMZ, die granula-ärmeren

Zellen als unreife, so ist die reife Form etwa 4 mal so häufig als die unreife. Etwa 0,7% der ausgezählten GMZ waren pyknotisch. Eine Mitose konnte mit letzter Sicherheit nicht erkannt werden, in 0,2% sah man, vor allem in Präparaten mit stärkerer Mastocytose, 2-kernige GMZ, wobei es sich um amitotische Kerndurchschnürungen handeln könnte.

GMZ insgesamt	154 953	100,00 %
davon reife GMZ	120 854	77,99 %
unreife GMZ	32 669	21,08 %
pyknot. GMZ	1 112	0,72 %
2-kernige GMZ	318	0,21 %

Im allgemeinen phagocytieren die GMZ nicht. Ganz vereinzelt kann man Erythrocyten in den GMZ sehen.

4.1.3. Färbbarkeit der GMZ

In den mit Gallaminblau-Giemsa gefärbten Schnittpräparaten erscheinen die Granula der reifen GMZ burgunderrot, während die der unreifen Zellen weniger intensiv gefärbt sind. Der Zellkern, wenn überhaupt sichtbar, ist nur schwach hellblau angefärbt und läßt häufig eine Radspeichenstruktur ähnlich die der Lymphocyten und Plasmazellen erkennen. PAS färbt die Granula hellrot, nur wenig dunkler als das Cytoplasma. Die GMZ sind bei dieser Färbung nur mit Mühe zu identifizieren, da sie sich kaum von ihrer Umgebung abheben. Es ist nicht sicher, ob alle GMZ eine positive PAS-Reaktion ergeben.

4.1.4. Topographie

Die GMZ sind innerhalb des Gewebstückes fast immer regelmäßig verteilt. Sie finden sich häufig an den Sinus, an deren Wände

sie sich anschmiegen, ganz vereinzelt auch innerhalb der Sinus, weiterhin an den arteriellen Gefäßwänden, häufig in oder am Rande von lymphoplasmazellulären Infiltraten in Gesellschaft von eosinophilen Leukocyten, manchmal am Endost und mehr oder weniger reichlich im myeloischen Parenchym.

Die Lagebestimmung der GMZ am gesamten Material ohne Berücksichtigung der klinischen Diagnose ergab folgendes Bild:

Gesamt- zahl der GMZ	an arter. Gefäßen		an Sinus		im Mark		am Endost		in lympho- plasmazell. Infiltraten		im Sinus		in Arter	
		%		%		%		%		%		%		%
154953	12512	8,07	88843	57,34	33881	21,87	3239	2,09	16417	10,59	60	0,04	1	0,00

4.2. Verhalten der GMZ bei Normalfällen und bei verschiedenen Krankheiten.

4.2.1. Normalfälle

Bei 25 Patienten, bei denen bezüglich Mark und Knochen kein pathologischer Befund zu eruieren war, betrug der Mittelwert $16,05 \text{ GMZ}/10\text{mm}^2$ Markfläche. Es wurden in einer Gesamtfläche von 963mm^2 1546 GMZ ausgezählt. Jedes Präparat der Normalfälle enthielt GMZ, allerdings variierten die Werte erheblich. Folgendes Histogramm soll die Verteilung zeigen:

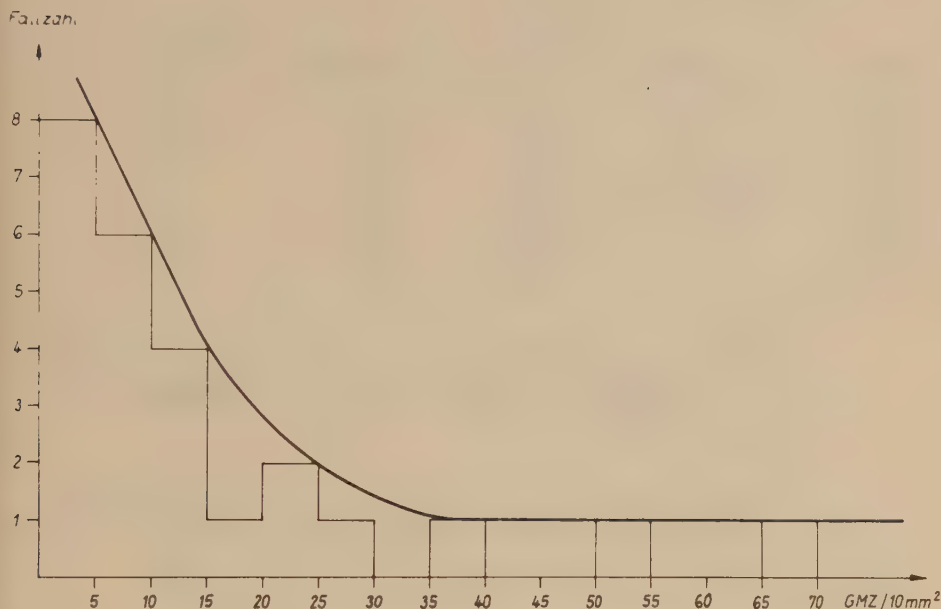


Abb. 1 Häufigkeitsverteilung der GMZ bei Normalfällen. Auf der Abszisse sind die $\text{GMZ}/10 \text{ mm}^2$ der Einzelbeobachtungen in Klassen gleicher Größe aufgetragen, auf der Ordinate die Fallzahl, die zu jeweils einer Klasse gehört.

Es läßt sich entnehmen, daß 22 Fälle = 88% innerhalb der Grenze von $30 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$ liegen und 18 Fälle = 72% sogar innerhalb der Grenze von $15 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$. Man erhält eine Häufigkeitskurve, die sich asymptotisch der Null-Linie nähert. Bei dieser Verteilung überrascht es nicht, daß die Standardabweichung des Mittelwertes $15,95 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$ beträgt.

Das Material wurde 2 Altersgruppen zugeteilt und außerdem nach

Geschlecht unterschieden:

Fälle	Fallzahl	Durchschn. Alter (Jahre)	GMZ/10mm ²	Standard- abweichung
alle Fälle	25	31,92	16,05	15,95
unter 40 J.	19	24,32	13,03	14,61
über 40 J.	6	55,50	25,10	15,85
männlich	18	30,00	15,94	15,94
weiblich	7	36,43	16,39	19,50

Die GMZ sind im Knochenmark bei Normalfällen über 40 Jahren gegenüber Normalfällen unter 40 Jahren signifikant erhöht ($2\alpha = 0,01$). Bei der Geschlechtsverteilung ergab sich kein Unterschied.

Die topographische Lage der GMZ innerhalb des Knochenmarkes bei Normalfällen soll folgende Abbildung veranschaulichen:

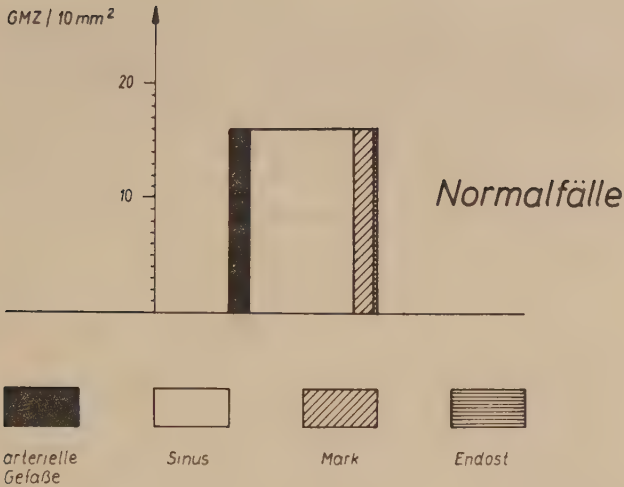


Abb. 2 Verteilung der GMZ im Knochenmark bei Normalfällen. Die Höhe der Säule entspricht dem gefundenen Mittelwert der $GMZ/10\text{ mm}^2$, in der Säulenbreite ist prozentual die Verteilungshäufigkeit dargestellt.

70,18% der GMZ lagen an den Sinus, 13,58% an arteriellen Gefäßen, 14,62% im Mark ohne Beziehung und 1,62% am Endost. Bei der Aufteilung nach verschiedenen GMZ-Typen findet man bei den Normalfällen folgendes Bild:

GMZ insgesamt	1 546	100,00 %
davon reife GMZ	1 286	83,18 %
unreife GMZ	254	16,43 %
pyknotische GMZ	2	0,13 %
2-kernige GMZ	4	0,26 %

4.2.2. Anämien

Die insgesamt 42 Patienten mit Anämien wurden unterteilt in Eisenmangelanämien, M. Biermer, Mikrosphärocytosen und erworbenen hämolytischen Anämien, die ihrerseits wieder in Coombs positive und Coombs negative Anämien getrennt wurden. Bei den Anämien fällt eine Korrelation zwischen dem peripheren Blutbild und der Anzahl der GMZ auf. Je mehr GMZ im Knochenmark im Einzelpräparat gefunden wurden um so geringer war, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die Zahl der Erythrocyten im peripheren Blutbild. Die GMZ waren signifikant erhöht bei den erworbenen hämolytischen Anämien ($2\alpha = 0,05$) sowie beim M. Biermer ($2\alpha = 0,02$). Bei den Eisenmangelanämien und den Mikrosphärocytosen waren die Mittelwerte erniedrigt, jedoch nicht signifikant. Allerdings waren bei den Eisenmangelanämien die GMZ gegenüber den erworbenen hämolytischen Anämien vermindert ($2\alpha = 0,05$). Ein Unterschied zwischen Coombs positiven und Coombs negativen Anämien bestand nicht.

4.2.3. Granulocyto- und Thrombopenien bzw. -pathien

Die periphere Cytopenie ist der klinische Ausdruck einer partiellen bzw. totalen myeloischen Insuffizienz. Der Schwund von kleineren Sinus und Kapillaren kommt als Ursache für die Parenchymverarmung des Markes und ihren Ersatz durch Fettmark infrage. Die Zellen des reticulären Parenchyms sind vermehrt. In den 59 Fällen, die hier statistisch ausgewertet wurden, waren die Plasmazellen in über 70%, die Histioocyten in etwa 65% erhöht, die GMZ waren signifikant ($2\alpha = 0,01$) vermehrt. Je mehr GMZ im Knochenmark im Einzelpräparat gefunden wurden um so erheblicher war im allgemeinen die periphere Cytopenie.

Die Entzündungsreaktion des Knochenmarks ist gekennzeichnet

durch Oedem, Markzellnekrosen, Fibrose, vorwiegend capillären Gefäßveränderungen und starker reticulärer Zellreaktion. Die GMZ waren in den 50 hier ausgewerteten Fällen signifikant erhöht ($2\alpha = 0,02$), die Plasmazellen und die Histiocyten waren in 70% bzw. 50% vermehrt, eine diffuse Fibrosierung bestand in 35% der Fälle.

Beim Morbus Werlhof zeigen die GMZ im Knochenmark kein von der Norm abweichendes Verhalten.

4.2.4. Mesenchymreaktionen

Nephrogene und hepatogene Markschädigungen sind sich ähnlich. Die GMZ waren bei den hier untersuchten Präparaten erhöht ($2\alpha = 0,10$), ebenso bei der Tumormyelopathie ($2\alpha = 0,10$), die eine Reaktionsform des Knochenmarks bei nicht metastasierenden extramedullären Tumoren ist. In dem verwendeten Untersuchungsgut handelte es sich 14 mal um einen M. Hodgkin, 5 mal um ein Mammacarcinom, je 2 mal um ein Bronchialcarcinom, Schilddrüsenneoplasma, Retothelsarkom und je 1 mal um ein Prostatacarcinom, Magensarkom, großfolliculäres Lymphoblastom, cholangiocelluläres Carcinom, Hypernephrom, primäres Lebercarcinom, Epipharynxcarcinom, Hautreticulose, Knochensarkom und um ein Plasmocytom. In 10 Fällen war der Tumor nicht sicher zu bestimmen. Die stärksten GMZ-Erhöhungen fanden sich reaktiv bei je einem Fall von Plasmocytom ($221,66 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$), Retothelsarkom ($191,07 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$), Morbus Hodgkin ($127,50 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$) und einem Rundzellsarkom des Unterschenkels ($110,75 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$).

Bei den 63 dem rheumatischen Formenkreis zugehörigen Fällen reagierten die GMZ im Knochenmark sehr unterschiedlich. Beim rheumatischen Fieber fand sich ein verminderter Mittelwert der

GMZ, beim Lupus erythematodes visceralis waren sie überraschenderweise nicht erhöht, beim Feltysyndrom waren sie vermehrt, jedoch nicht signifikant. Eine signifikante Vermehrung fand sich bei der rheumatischen Arthritis ($2\alpha = 0,05$), der Periarteriitis nodosa und anderen Arteriitiden ($2\alpha = 0,01$) und bei den Fällen von Sklerodermie und Erythrodermie ($2\alpha = 0,01$). Ein Fall von einer vasculären Amyloidose soll noch erwähnt werden mit $146,87 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$.

4.2.5. Hämoblastosen, Osteomyelosklerosen, Myelofibrosen

In dieser Gruppe fällt eine signifikante Erhöhung der GMZ bei den lymphatischen Leukosen auf ($2\alpha = 0,01$). Die GMZ finden sich vornehmlich innerhalb und am Rande der lymphatischen Infiltrate. Gleichzeitig liegt in 80% der untersuchten Präparate eine mehr oder weniger starke diffuse Fibrosierung des Markes vor. Bei den unreifzelligen Myelosen und den reifzelligen granulocytären Myelosen verhalten sich die GMZ unauffällig, sind wenig vermindert bei den Stammzell-Leukosen ($2\alpha = 0,10$) und signifikant vermindert bei den Erythromyelosen und -blastosen ($2\alpha = 0,01$). Bei den megakaryocytären Myelosen zeigt sich eine große Schwankungsbreite der GMZ mit einem erhöhten Mittelwert, jedoch keine Signifikanz.

Interessant ist das Verhalten der GMZ bei den Osteomyelosklerosen und Myelofibrosen. Die Osteomyelosklerosen unterscheiden sich von den Myelofibrosen im histologischen Präparat durch die Geflechtknochenneubildung, außerdem ist die Kapillarisierung bedeutend stärker und die Sinusquerschnitte nehmen zu (20). Die GMZ sind bei der Osteomyelosklerose signifikant erhöht ($2\alpha = 0,01$), bei der Myelofibrose findet sich ein erhöhter Mittelwert, allerdings keine Signifikanz. Ein Vergleich beider Gruppen untereinander zeigt eine signifikante Verminderung der GMZ bei den

Myelofibrosen ($2\alpha = 0,05$) gegenüber den Osteomyelosklerosen.

4.2.6. Reticulosen

Bei den Reticulosen sind die GMZ signifikant erhöht, wenn gleichzeitig eine Vermehrung der lymphoreticulären Elemente vorliegt, so vor allem bei der M. Waldenström ($2\alpha = 0,01$), für die die GMZ-Wucherung innerhalb der teils diffusen, teils lokalisierten Infiltrationen vorwiegend kleiner lymphoider Elemente geradezu pathognomonisch ist. Die GMZ-Vermehrung bei der M. Waldenström ist gegenüber allen anderen Krankheiten mit Mastocytose statistisch signifikant. Auch beim M. Hodgkin ($2\alpha = 0,02$), beim M. Boeck ($2\alpha = 0,01$) sowie bei den lymphoidzelligen Reticulosen ($2\alpha = 0,01$) sind die GMZ erhöht. Gleichzeitig wird eine diffuse Vermehrung der Reticulinfasern bei über 80% dieser untersuchten Fälle gefunden.

Bei der plasmozellulären Reticulose zeigen die GMZ keine Abweichung von der Norm. Die Gruppe der undifferenzierten Reticulosen und Reticulosarkomatosen weist eine Variationsbreite von 0 bis 131,4 GMZ pro 10 mm^2 auf. Eine statistische Signifikanz besteht nicht.

2 Fälle von Speicher-Reticulosen vom Typ Hand-Schüller-Christian sollen noch Erwähnung finden, die beide eine erhebliche GMZ-Vermehrung zeigten.

4.2.7. Osteopathien

Insgesamt 48 Biopsien wurden von Patienten mit Osteoporose entnommen und in 2 Altersklassen aufgeteilt. Bei der Altersgruppe bis 50 Jahren sind die GMZ vermehrt, jedoch nicht signifikant, während bei 28 Patienten über 50 Jahren die GMZ signifikant ge-

genüber den Normalwerten ($2\alpha = 0,01$) und auch gegenüber den Osteoporosen bis 50 Jahren ($2\alpha = 0,05$) erhöht waren. Auffallenderweise lagen bei den Osteoporosen über 50 Jahren 8,02% der GMZ am Endost, gegenüber nur 1,62% bei Normalbefunden.

Bei der Osteomalazie verhalten sich die GMZ ähnlich wie bei der Gruppe der Osteoporosen über 50 Jahren ($2\alpha = 0,05$).

Eindeutige Vermehrung der GMZ zeigen die Biopsien von Patienten mit Hyperparathyreoidismus ($2\alpha = 0,01$) und M. Paget ($2\alpha = 0,01$). Gegenüber der Altersklasse der Osteoporosen bis 50 Jahren sind die GMZ beim Hyperparathyreoidismus signifikant vermehrt ($2\alpha = 0,02$), gegenüber der Altersklasse über 50 Jahren besteht keine statistische Signifikanz. Beim M. Paget besteht eine signifikante GMZ-Erhöhung gegenüber beiden Altersgruppen der Osteoporosen.

4.2.8. Polycythämia vera, Polyglobulie

Die 79 Myelotomien von Patienten mit Polycythämia vera wurden in 3 Gruppen unterteilt: Gruppe I war vor der Biopsie weder cyto-statisch noch mit Röntgenstrahlen behandelt worden, Gruppe II war 1 mal, Gruppe III mehrmals behandelt worden. Der Mittelwert der GMZ nimmt mit Krankheits- und Behandlungsdauer zu. Bei allen Fällen von Polycythämia vera und bei der Gruppe I verhalten sich die GMZ nicht signifikant abweichend von der Norm. In der Gruppe II, die allerdings nur mit 7 Patienten vertreten war, waren die GMZ signifikant erhöht ($2\alpha = 0,02$), ebenso in der Gruppe III ($2\alpha = 0,10$). Ein Vergleich der Gruppen untereinander zeigt lediglich eine signifikante Vermehrung der GMZ der Gruppe II gegenüber der Gruppe I ($2\alpha = 0,05$).

Erwähnt sei noch die Polyglobulie, die histologisch eindeutig von

der Polycythämia vera unterschieden werden kann. Die GMZ sind bei der Polyglobulie erhöht ($2\alpha = 0,01$). Eine vergleichende statistische Untersuchung der Polyglobulie mit der Gruppe I der Polycythämia vera zeigt eine signifikante Vermehrung der GMZ bei der Polyglobulie ($2\alpha = 0,05$).

4.2.9. Knochenmarksmetastasen extramedullärer Tumoren

Knochenmarksmetastasierungen markfremder Tumoren zeigen eine unterschiedliche Reaktion des reticulären Parenchyms. In dem untersuchten Material fanden sich GMZ von 0 bis 46,75 GMZ/10 mm², eine Signifikanz bestand nicht. In 80% sind die Reticulinfasern auffällig diffus vermehrt. Als Primärtumor kam 6 mal ein Mammacarcinom, 1 mal ein Ewing-Sarkom, 1 mal ein Ovarialcarcinom in Frage, in 10 Fällen war der Primärtumor unbekannt.

Zu Abb. 3 - 10:

Verteilung der GMZ im Knochenmark bei verschiedenen Krankheitsgruppen. Wie bei Abb. 2 entspricht die Säulenhöhe dem gefundenen Mittelwert der $GMZ/10\text{ mm}^2$, in der Säulenbreite ist prozentual die Verteilungshäufigkeit dargestellt. Außerdem finden sich Angaben über Fallzahl und Standardabweichung in den einzelnen Krankheitsgruppen. Werte unter 3% konnten in der Darstellung nicht berücksichtigt werden.

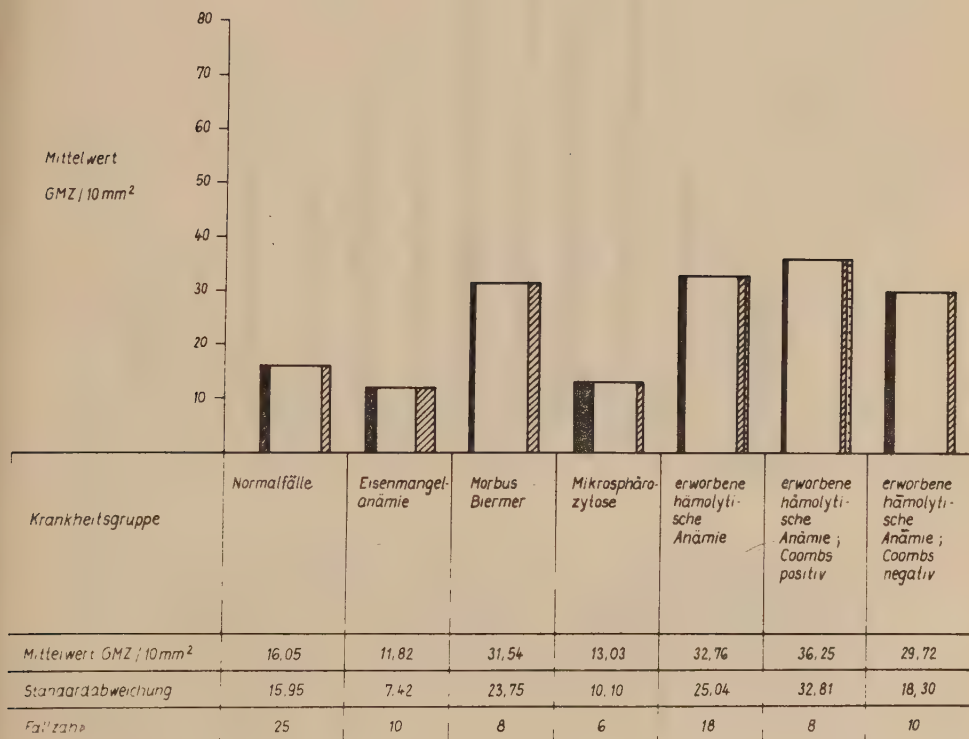
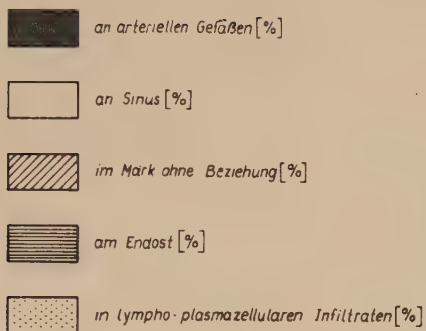


Abb. 3

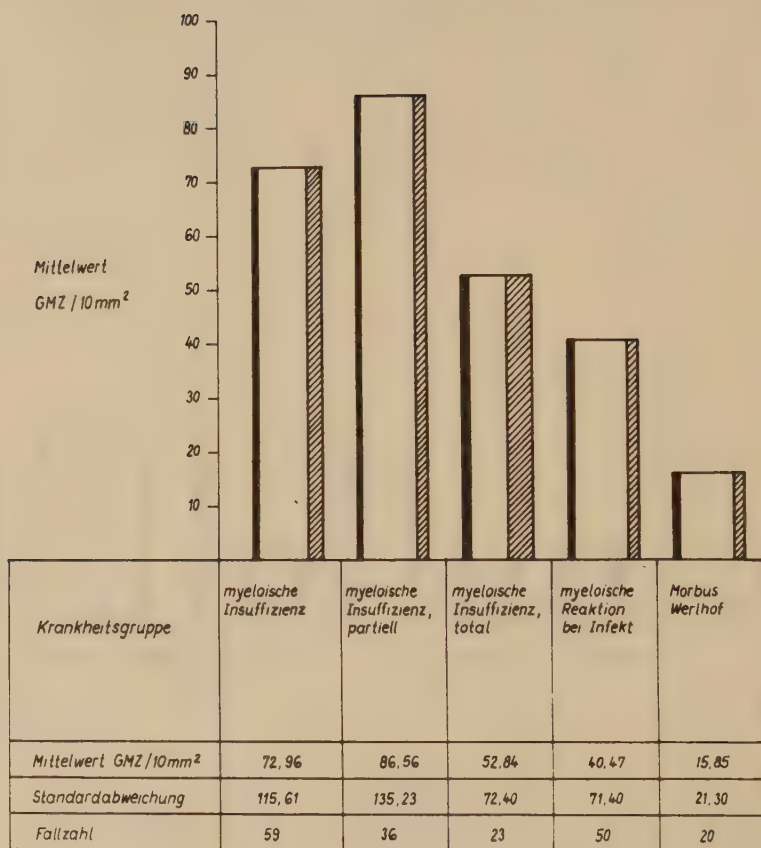


Abb. 4

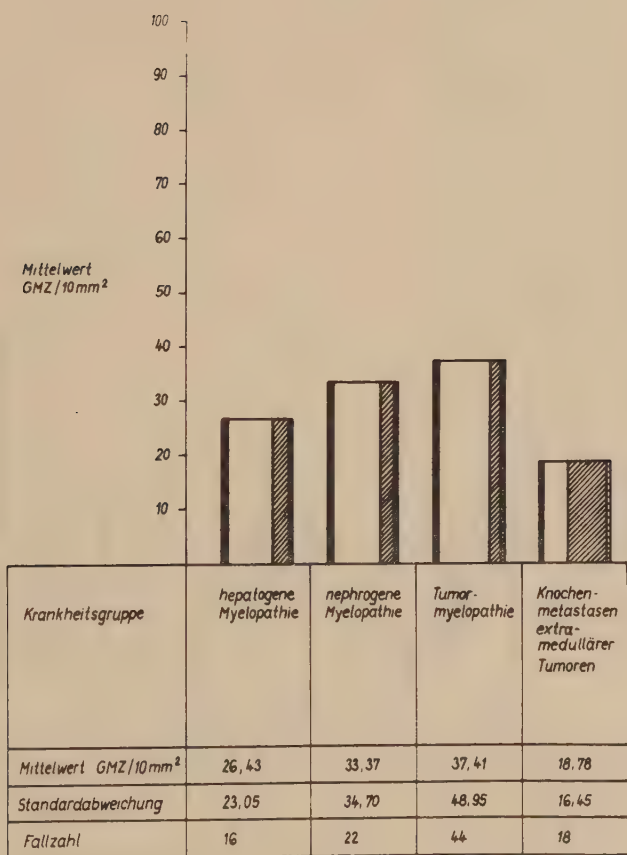


Abb. 5

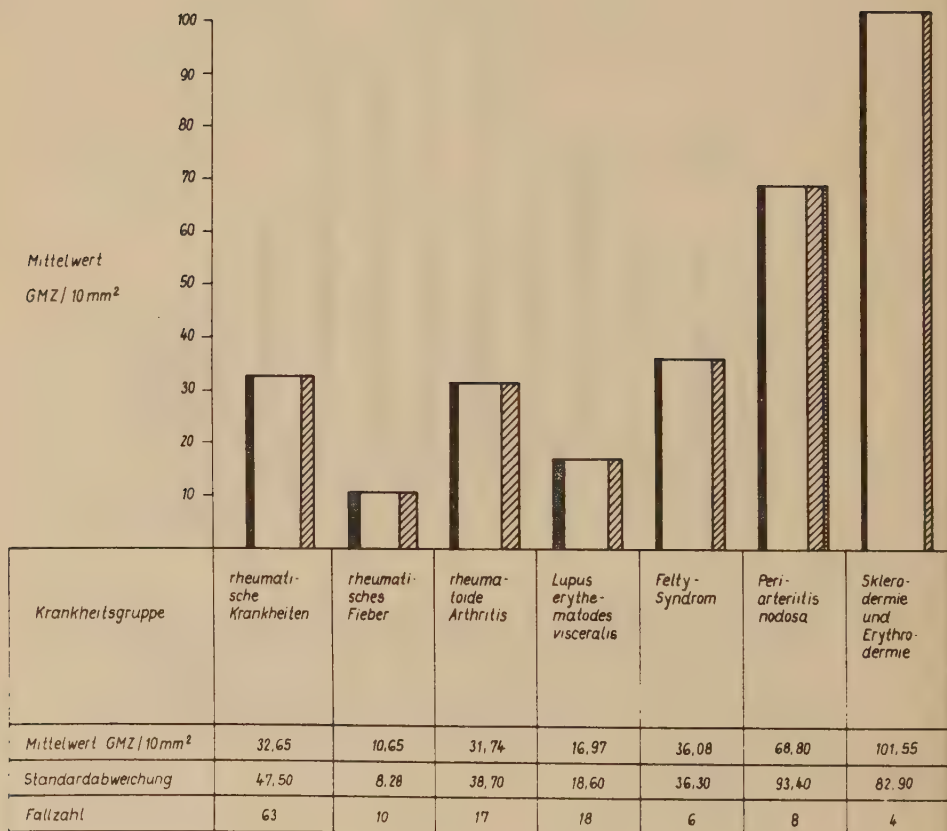


Abb. 6

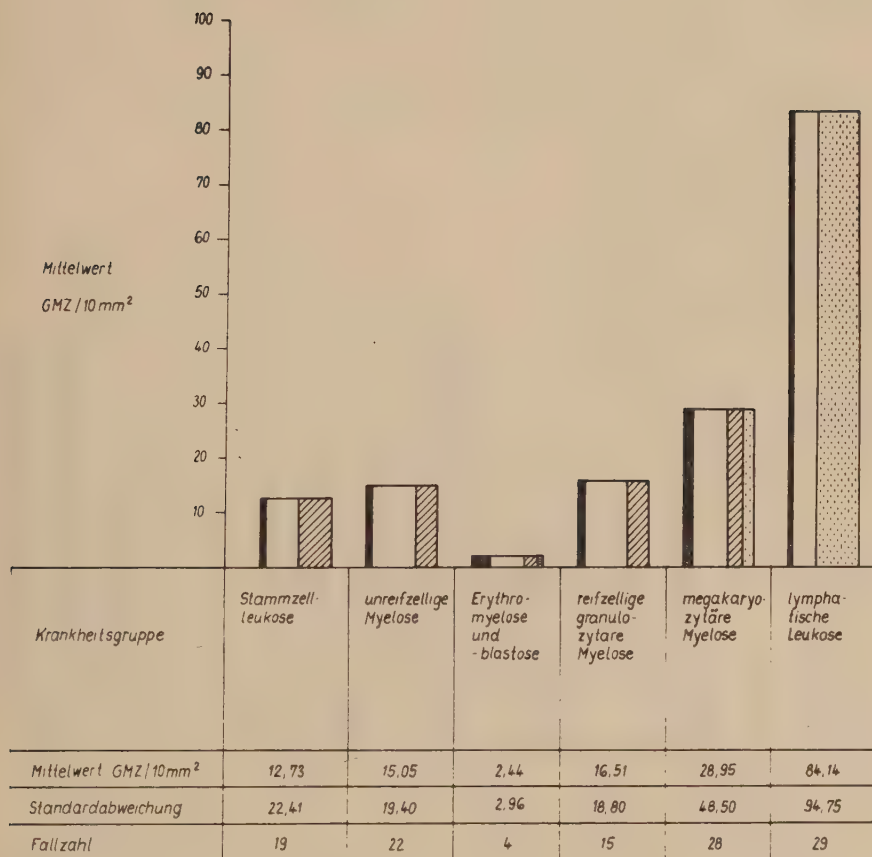


Abb. 7

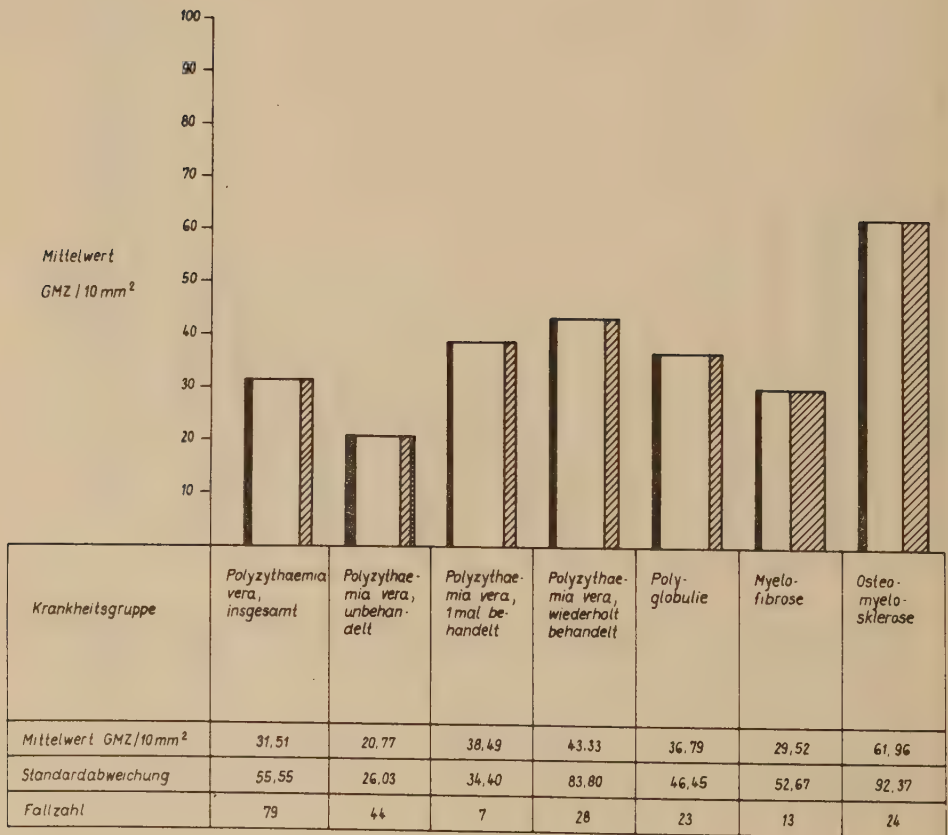


Abb. 8

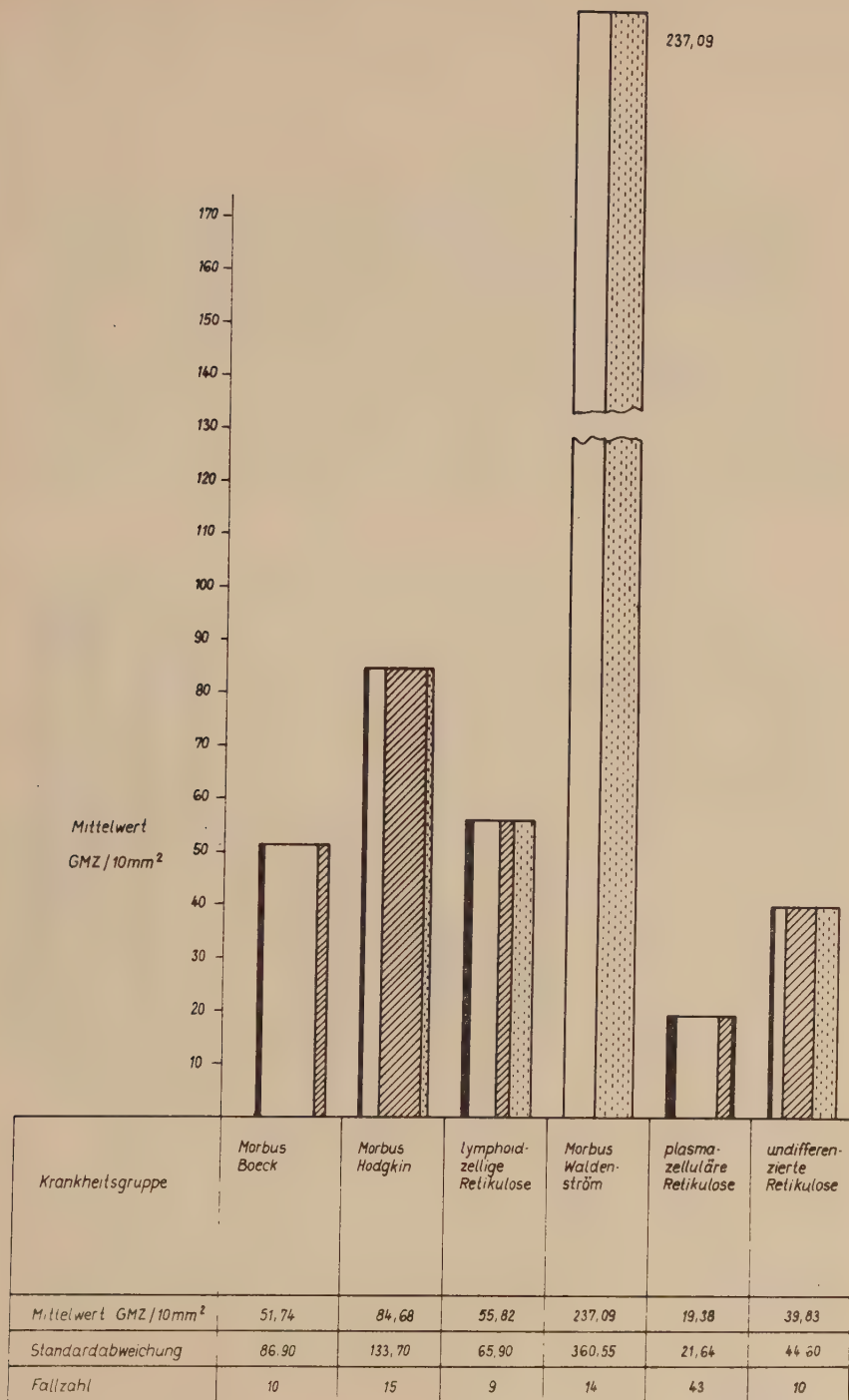


Abb. 9

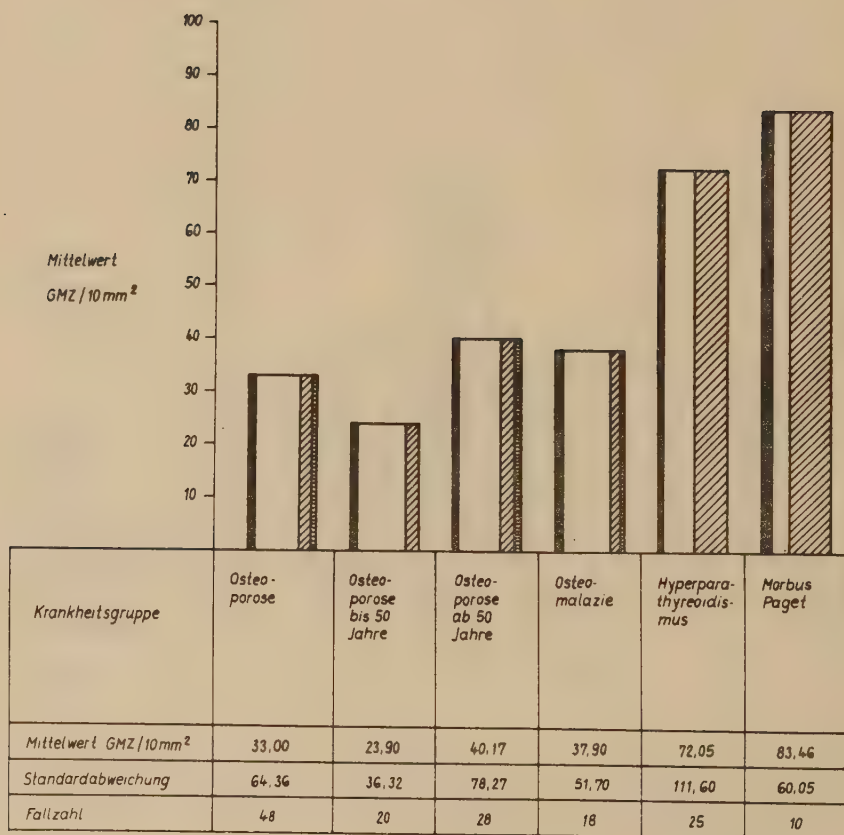


Abb. 10

5. Diskussion

Aus der vorher gegebenen Literaturübersicht läßt sich entnehmen, daß eine genaue Vorstellung von der Bedeutung und Verteilung der GMZ im menschlichen Knochenmark noch fehlt. Die bisher geübte Untersuchungstechnik des vitalen Knochenmarkes war nicht in der Lage, die GMZ mit ausreichender Sicherheit darzustellen. Die Möglichkeit, intravitale Gewebeproben in ausreichender Menge und Größe aus dem Beckenkamm zu gewinnen und sie so zu präparieren, daß vor allem die Strukturen des Bindegewebes erhalten bleiben, ist die Voraussetzung für das Studium der GMZ. Von ihr wurde in dieser Studie erstmals zu diesem Zweck Gebrauch gemacht.

5.1. GMZ im Knochenmark bei Normalfällen.

GMZ konnten in allen Schnittpräparaten von markgesunden Personen gefunden werden. Sie sind also normale Bestandteile des Knochenmarkes. Dieser Auffassung sind auch Kabelitz (36), Williams (101), Johnstone (34) und Werner und Krause (100). Das spärliche Auffinden von GMZ bei Undritz (93), Rohr (82) und Fadern (24) hat wohl methodische Gründe. Die Menge der physiologischerweise vorhandenen GMZ schwankt in weiten Grenzen. Bei den 25 Normalfällen, die hier untersucht wurden, fanden sich Werte zwischen 1,75 und 65,41 GMZ pro 10 mm^2 Markfläche. So kann es im Einzelfall problematisch sein eine GMZ-Vermehrung zu diagnostizieren. Von einer pathologischen Verminderung der GMZ kann man jedenfalls kaum sprechen. Der Mittelwert gibt nur einen ungefähren Anhaltspunkt der zu erwartenden GMZ-Anzahl, sinnvoller ist die Einteilung in Häufigkeitsgruppen:

Gruppe I	1 - 10 GMZ/ 10 mm^2	14 Fälle = 56 %
" II	10 - 20 "	5 Fälle = 20 %
" III	20 - 30 "	3 Fälle = 12 %
" IV	über 30 "	3 Fälle = 12 %

Die Wahrscheinlichkeit, daß die GMZ im Normalmark die Grenze von $20 \text{ GMZ}/10 \text{ mm}^2$ nicht überschreiten, liegt nach diesen Ergebnissen bei 76%. Leider findet sich in der Literatur keine vergleichbare quantitative Aufstellung. Lediglich Werner und Krause (100) berechneten in ihren Schnittpräparaten von ausgequetschtem Leichenmark die ausgezählten GMZ auf 1 cm^2 des 5μ dicken Schnittes. Eine grundsätzliche Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen besteht darin, daß die niederen GMZ-Zahlen am häufigsten, die höheren GMZ-Zahlen am seltensten vertreten sind. Diese Feststellungen berechtigen zu der Annahme, daß der erstgenannte Wert etwa der Norm entspricht, daß aber GMZ aus relativ geringfügigem Anlaß vermehrt auftreten können. Die tatsächliche Zellanzahl läßt sich durch ein Korrekturverfahren mit Hilfe der Formel von Abercrombie 1946 und Waridel 1948 aus der Zellanschnittzahl ermitteln und beträgt bei unseren Normalfällen $93,07 \text{ GMZ pro } 1 \text{ mm}^3$ reines Markvolumen.

Eine altersabhängige GMZ-Zunahme im Knochenmark finden gleich uns Werner und Krause (100) und Johnstone (34), der allerdings nicht nur markgesunde Fälle untersuchte. Die in der Literatur beschriebene GMZ-Abnahme mit steigendem Alter in Haut, Myocard und Aorta (2, 26) gilt also nicht auch für das Knochenmark.

Ein signifikanter Geschlechtsunterschied ergab sich bei den hier vorliegenden Untersuchungen nicht, auch hier stimmen wir mit Werner und Krause (100) überein. Ergebnisse von Fernex (26), der bei jungen Frauen mehr GMZ fand als bei gleichaltrigen Männern, beziehen sich wiederum auf Untersuchungen an Haut, Myocard und Aorta.

5.2. GMZ im Knochenmark bei verschiedenen Krankheitsgruppen.

Wie bei den Normalfällen findet sich auch im pathologisch veränderten Knochenmark eine große Variationsbreite der GMZ-Anzahl innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen. Doch besteht bei verschiedenen Krankheiten eine deutliche GMZ-Proliferation, die sich auch statistisch sichern läßt.

Unsere Beobachtungen zeigen, daß eine GMZ-Vermehrung im Knochenmark selten für sich allein vorkommt. Häufig ist sie verbunden mit anderen Veränderungen, die auf eine entzündliche oder immunologische Genese hindeuten: Vermehrung der Plasmazellen, der Histiocyten und zuweilen der Lymphocyten, Kapillar- und Sinusveränderungen mit ödematösen, fibrinoiden oder sklerosierenden Veränderungen im interstitiellen Raum. Die mikroanatomische Situation im menschlichen Knochenmark befindet sich insoweit im Einklang mit dem Wissen um das Vorkommen von GMZ bei entzündlichen Prozessen und um einen möglichen Anteil ihrer Sekrete Heparin und Histamin an der entzündlichen Pathogenese. Auf die Theorien, die den biologischen Sinn dieser Vorgänge zu entschlüsseln versuchen, ist hier nicht einzugehen. Sie machen eine GMZ-Reaktion gerade des Knochenmarkes nur zum Teil verständlich und lassen uns so vor dem Problem, ob wir die GMZ-Proliferation an dieser Stelle eher als biologisch sinnvoll oder aber als schädlich anzusehen haben, im Stich. Können Gefäßerweiterungen mit vermehrter Wanddurchlässigkeit, gesteigerte lipolytische und fibrinolytische Aktivität auch mit einer Steigerung der typischen Knochenmarkleistungen wie Zellproliferation und -Ausschwemmung in Beziehung gesetzt werden, so gilt dies doch keinesfalls für andere GMZ-Wirkungen, wie z. B. die Hyaluronidasehemmung und weitere Vorgänge, die insgesamt auf eine Vermehrung des kollagenen Fasergewebes hinaus-

laufen. Bei Fibrosierung des Knochenmarkes mit GMZ-Vermehrung muß deshalb auch an einen Wirkungsexzeß dieser Zellen gedacht werden, in Analogie zur Knochenmarkfibrose beim Mastozytom. Was läßt sich aus unseren Beobachtungen zu diesen Fragen beitragen?

Betrachten wir zunächst die zuvor erwähnte Beziehung zwischen der Vermehrung von GMZ und der Vermehrung anderer zelliger Elemente der Entzündungs- oder Abwehrreaktion. Im Rahmen dieser Studie wurden die anatomischen und statistischen Beziehungen dieser Elemente zu einander nicht quantitativ erfaßt. Die hier festgehaltenen Beobachtungen sprechen jedoch dafür, die Untersuchungen zukünftig in dieser Richtung zu erweitern. Sicher sind lichtmikroskopische Untersuchungen für sich allein nicht geeignet, genetische Beziehungen zwischen verschiedenen gestalteten Zellen zu konstatieren. Die hier gefundenen Ähnlichkeiten zwischen den Kernen der Knochenmarks-GMZ und denen reifer Plasmazellen können jedoch als Anregung dienen, eine gemeinsame Herkunft dieser Zellen auch mit anderen Methoden zu überprüfen. Wir haben beide Zellarten nicht nur bei immunreaktiven Störungen, sondern auch bei lymphoproliferativen Prozessen in naher Lagebeziehung zu einander vermehrt gefunden. Diese Beziehung, ausgeprägt in der Umgebung von herdförmigen Lymphzellinfiltraten und von Markarterien, läßt außerdem an eine Funktionsgemeinschaft zwischen beiden Zellarten denken. Bemerkenswert erscheint ferner das Vorkommen von GMZ unmittelbar am Ufer der Marksinus und am Endost.

Während das zuvor genannte Verhalten pathologische Züge trägt, ist die Beziehung zum Sinusendothel und zum Endost gerade bei geringgradiger Vermehrung der GMZ besonders deutlich zu erkennen. Sie besitzen dabei, abgesehen von ihrer spezifischen Granulation, vollständig die Größe und Form der Endothel- bzw.

Endostzellen. Betrachtet man diese mit Burkhardt (15) als modulierte Endothelzellen, so liegt es nahe, den Ursprung der GMZ des Knochenmarkes im Endothel zu vermuten. Somit könnten die Beobachtungen von Riley (79) auch aus der Knochenmarksmorphologie eine Stütze erhalten.

Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, daß eine maximale Vermehrung von GMZ im Knochenmark sowohl bei neoplastischen Störungen im Mark - besonders bei dem Morbus Waldenström und bei der lymphatischen Leukose - als auch bei nichtneoplastischen Störungen - besonders bei Sklerodermie, Erythrodermie, Periarteriitis nodosa und myeloischer Insuffizienz - vorkommt. Mastzellwerte in vergleichbarer Höhe finden sich aber auch bei einzelnen Osteopathien, vor allem bei Morbus Paget und bei Hyperparathyreoidismus. Ist damit auch die Mastocytose des Knochenmarkes eindeutig als ein reaktives Phänomen ohne spezifische Beziehungen zu autonomer oder reaktiver Zellvermehrung gekennzeichnet, so ergeben sich doch aus ihrer Verteilung im Mark bestimmte Unterscheidungsmerkmale. Man könnte nach der Verteilung bzw. Zuordnung drei verschiedene Typen unterscheiden:

1. Überwiegende Zuordnung zu Marksinus
2. Überwiegende Zuordnung zu lympho-plasmazelligen Infiltraten
3. Überwiegend diffuse Verteilung im Mark.

Jede unserer Krankheitsgruppen läßt vornehmlich einen dieser Verteilungstypen erkennen. Außerdem spielen noch Mischformen zwischen 2. und 3. eine Rolle. Die übrigen Lokalisationen der GMZ am Endost und in der Umgebung arterieller Gefäße sind nirgends gruppentypisch ausgeprägt, abgesehen von dem vermehrt endostnahen Vorkommen der GMZ bei Osteoporose jen-

seits des 50. Lebensjahres. Der Typ 1 mit überwiegendem Vorkommen von GMZ in Beziehung zu den Marksinus findet sich bei den Normalfällen. Unter den Gruppen mit maximaler Mastocytose ist er sowohl bei partieller Markatrophie als auch bei Sklerodermie und Erythrodermie vertreten. Er könnte als der Typ der normalen GMZ-Verteilung angesprochen werden. Typ 2 wird am ausgeprägtesten durch die Gruppen mit Morbus Waldenström und lymphatischer Leukose repräsentiert, Typ 3 durch die Gruppen von Morbus Paget, Hyperparathyreoidismus, Myelofibrose und Tumormetastasen und der Mischtyp 2 und 3 durch die Gruppen Morbus Hodgkin und undifferenzierte Reticulose. Aus diesem Verteilungsschlüssel läßt sich ableiten, daß es einen Normaltyp des GMZ-Vorkommens im Knochenmark gibt, gekennzeichnet durch überwiegend sinusnahes Vorkommen der GMZ. Dieser Typ überwiegt bei allen reaktiven Knochenmarksstörungen mit Mastocytose. Der Typ 2, Mastocytose in Verbindung mit Lymphzell- und Plasmazellinfiltraten, ist dagegen eindeutig auf lymphoproliferative Störungen beschränkt. Der Typ 3, diffuse Mastocytose im Knochenmark, ist vor allem dort vertreten, wo eine Bindegewebswucherung in den Markräumen vorliegt. Übereinstimmend ist lymphoproliferative Störung mit Bindegewebswucherung das Korrelat des Mischtyps 2 und 3. Wie erwähnt, kann jeder dieser Typen mit einer maximalen Mastocytose vertreten sein. Die Markveränderungen der prominenten Vertreter der verschiedenen Typen sind außerordentlich verschieden, sowohl was Zahl und Blutfülle der Kapillaren, den Zell- und den Fasergehalt anbetrifft. Wir dürfen daraus schließen, daß auch eine starke Vermehrung der GMZ im Knochenmark für sich allein nicht mit bestimmten strukturellen Veränderungen in diesen Organen verbunden ist, so daß aus den zusammen mit Mastocytose vorkommenden Gewebsveränderungen auch nicht umgekehrt eine bestimmte Leistung der GMZ abgeleitet werden kann. Diese

Aussage bedarf jedoch einer Einschränkung in Bezug auf die Beziehung zwischen Fasergehalt und GMZ. Unter Typ 2 und 3 findet sich eine Mehrzahl von Fällen mit diffuser Fibrosklerose des Markes, unter Typ 1 finden sich die höchsten MZ-Werte bei Sklerodermie und Erythrodermie, die gleichfalls eine Fibrosklerose zeigen und bei Polycythaemia vera nimmt der GMZ-Gehalt mit Krankheits- und Behandlungsdauer zu, gleichsinnig mit der Fibrosklerose des Markes. Doch konnte weder hier eine quantitative Beziehung zwischen dem Grad der Fibrosklerose und der Menge der GMZ gefunden werden noch im Vergleich mit den Gruppen der Myelofibrose und Osteomyelosklerose, die im Durchschnitt den dichtesten Fasergehalt im Mark aufweisen. Noch schwieriger scheint zunächst die Tatsache zu vereinbaren, daß auch partielle Markatrophie massenhaft GMZ aufweisen kann, ohne daß Faservermehrung gegenwärtig oder später vorkommt. Wir wissen allerdings nicht, innerhalb welcher Zeit sich eine GMZ-Sekretion fasererzeugend auswirken könnte und ob eine verzögerte Wirkung bei späterem Rückgang der Mastocytose einen Zusammenhang nicht verschleiern könnte. Nach unseren Ergebnissen kann somit eine Mitwirkung der GMZ des Knochenmarkes an Markfibrose nicht ausgeschlossen werden. Daß ein Nachweis struktureller Wirkungen der GMZ, deren spezifische Funktionen cytologisch und biochemisch so profiliert sind, nicht gelingt, kann mehrere Gründe haben:

1. Die Wirkungen könnten von unterschiedlichen, im histologischen Bild nicht erkennbaren Voraussetzungen der GMZ abhängen
2. sie könnten von der Mitwirkung weiterer humoraler oder zellulärer Vorgänge außerhalb der GMZ abhängen
3. sie könnten von der Gegenwirkung solcher Vorgänge abhängen.

Es gibt bisher weder in der Literatur noch in unseren Ergebnissen schlüssige Argumente für oder gegen eine dieser Annahmen.

Für die einzelnen Krankheitsgruppen lassen sich aus unseren Ergebnissen folgende neue Feststellungen treffen:

1. Die Mastocytose bei den erworbenen hämolytischen Anämien und beim Morbus Biermer, im Gegensatz zu ihrem Fehlen bei Mikrosphärocytosen und Eisenmangel.
2. Der Rückgang der starken Mastocytose bei Markatrophie zusammen mit dem weiteren Fortschreiten des Parenchymschwundes.
3. Das Vorkommen von Mastocytose nicht nur bei chronischen bzw. subakuten Infekten bzw. der interstitiellen Myelitis, sondern auch bei den meisten schweren und chronischen Fällen des rheumatischen Formenkreises sowie bei der Tumormyelopathie, der nephrogenen und hepatogenen Myelopathie und bei Morbus Boeck im Sinne einer hyperergischen mesenchymalen Knochenmarksreaktion (Burkhardt, 12).
4. Das Vorkommen von Mastocytose bei so verschiedenartigen Knochenstoffwechselstörungen wie Osteoporose, Osteomalazie, Hyperparathyreodismus und Morbus Paget. Als mögliches gemeinsames Bindeglied erscheint hier nur eine Beteiligung bei knochenresorbierenden Vorgängen (Heparinwirkungen?), die den genannten Krankheitsbildern gemeinsam sind. Dabei verdient die bei Osteoporose vor allen anderen Krankheitsgruppen auffallende Vermehrung der GMZ in Endostnähe besondere Beachtung. Bei den anderen Osteopathien ist das Verhalten zwar nicht so ausgeprägt, doch findet man auch hier die GMZ besonders in den Streifen lockeren Bindegewebes, die die Knochenbälkchen dabei umgeben können.
5. Das charakteristische Fehlen von Mastocytose bei allen Formen der myeloischen Leukosen, mit Ausnahme der myeloproliferativen Störungen im engeren Sinn: Polycythaemia vera, megakaryocytaire Myelose und Myelofibrose bzw. Osteomyelosklerose.

6. Das Fehlen von Mastocytose bei der plasmazelligen Reticulose im Gegensatz zu den übrigen Formen der reticulären Neoplasie.

Zwischen der schon erwähnten Tatsache der hohen formalen Ähnlichkeit zwischen Plasmazellen und GMZ und dem Fehlen von Mastocytose bei der Plasmozytomkrankheit, aber auch bei der extremen Plasmazellvermehrung des Lupus erythematodes visceralis muß nicht unbedingt ein Widerspruch bestehen. Es ist denkbar, daß beide Zellarten dieselbe Mutterzelle besitzen und daß diese Mutterzelle entweder in beiden Richtungen oder aber, bei Verlust von regulativen Faktoren mit einseitiger Präferenz proliferieren kann. Zur Erhärtung dieser Annahme fehlen noch Beweise, auch müßten dazu die bisherigen Theorien von der endothelialen Herkunft der GMZ im Gegensatz zum lymphoreticulären Ursprung der Plasmazellen revidiert werden.

6. Zusammenfassung

GMZ sind in unentkalkten Semidünnschnitten des menschlichen Knochenmarkes leicht zu erkennen. Sie erscheinen in geringen Mengen als normale Elemente des Markes, wo sie sich auf bis jetzt nicht sicher erfaßbare, wahrscheinlich nicht notwendig krankhafte Anlässe hin auf das Vielfache des Normaldurchschnittes vermehren können. Mehr als drei Viertel von ihnen kommen vor als reife, weniger als ein Viertel als unreife und weniger als 1% als pyknotische Formen.

Signifikant abnormale GMZ-Vermehrungen finden sich bei zahlreichen entzündlich-reaktiven, endogen regulatorischen und lymphoproliferativen Knochenmarkprozessen. Dabei kommt es zu keinen krankheitstypischen, lichtmikroskopischen Formveränderungen der GMZ selbst.

Charakteristische Typen der Mastocytose sowohl nach der Quantität als auch nach der Beziehung der Mastzellinfiltrate zu anderen Markstrukturen finden sich vor allem bei folgenden Krankheiten: Knochenmarkatrophie, Sklerodermie und Erythrodermie, lymphatische Leukose, Morbus Waldenström, Morbus Hodgkin, undifferenzierte Reticulosen, Hyperparathyreoidismus und Morbus Paget. In beschränktem Umfang trifft diese Aussage weiterhin zu bei allen Krankheiten mit chronisch-hyperergischer Mesenchymreaktion, bei erworbenen hämolytischen Anämien, bei myeloproliferativen Prozessen, bei Osteoporose und bei Osteomalazie. Direkte Beziehungen der Mastocytose des Knochenmarks zu bestimmten Strukturveränderungen sind kaum nachweisbar. Ihr Einfluß auf physiologische und pathologische Gewebsveränderungen des Knochenmarkes bedarf noch weiterer Untersuchungen. Hinweise auf eine Mitwirkung von GMZ an sklerosierenden Markveränderungen und osteolytischen Prozessen liegen vor. Die Bedeutung der Mastocytose im Rahmen immu-

reaktiver und entzündlicher Veränderungen, so regelmäßig sie dabei auch auftritt, ist noch kaum bekannt.

Diese Untersuchungen beweisen die bisher in Frage gestellte Krankheitsabhängigkeit des GMZ-Vorkommens im menschlichen Knochenmark. Sie zeigen darüber hinaus, daß das menschliche Knochenmark, erschlossen durch neue Methoden der Histo-Biopsie und -Präparation, in besonderem Maße zur Erweiterung unserer Kenntnisse einer morphologisch und biochemisch so interessanten Zellart beitragen kann.

7. Literaturverzeichnis

1. Asboe-Hansen, G.: A survey of the normal and pathological occurrence of mucinous substance and mast cells in the dermal connective tissue in man.
Acta derm.-venereol. (Stockholm) 30, 338 (1950).
2. Asboe-Hansen, G.: Mast cells in health and disease.
Bull. N.Y. Acad. Med. Vol. 44, 1048 (1968).
3. Begemann, H.: Klinische Hämatologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970).
4. Benditt, E.P., Wong, R.L., Arase, M., Roeper, E.:
5-Hydroxytryptamine in mast cells.
Proc. Soc. exper. Biol. N.Y. 90, 303 (1955).
5. Bensley, S.H.: On the origin of the mast cells.
Anat. Rec. 112, 310 (1952).
6. Blenkinsopp, W.K.: Mast cells in rats given adrenal corticosteroids.
J. Path. Bact. 95, 571 (1968).
7. Blomquist, H.E.: Kann eine Anhäufung von Mastzellen im Grenzgebiet der Schilddrüsenadenome beobachtet werden.
Acta path. microbiol. Scand. 39, 313 (1956).
8. Braunsteiner, H.: Mastzellen und basophile Leukozyten.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959).
9. Braunsteiner, H.: Das Mastozytose-Syndrom.
Dtsch. med. Wchschr. 89, 573 (1964).
10. Bremy, P.: Die Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark. Ihre klinisch-hämatologische Bedeutung bei 20 regenerativen Anämien.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1950).
11. Brinkmann, E.: Mastzellenretikulose mit histaminbedingtem Flush und Übergang in Gewebsbasophilen-Leukämie.
Schweiz. med. Wchschr. 89, 1046 (1959).

12. Burkhardt, R.: Die mesenchymale Knochenmarksreaktion bei hyperergischen Mesenchymkrankheiten, 1. und 2. Mitteilung.
Klin. Wchschr. 43 und 44, 1299 und 1 (1965 und 1966).
13. Burkhardt, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen.
Klin.Wchschr. 44, 326 (1966).
14. Burkhardt, R.: Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks. 1. und 2. Mitteilung.
Blut 13 und 14, 337 und 30 (1966).
15. Burkhardt, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970).
16. Burkl, W.: Über Mastzellen und ihre Aufgaben.
Wien.klin.Wchschr. 64, 411 (1952).
17. Campell, D.J., Kiernan, J.A.: Mast cells in the central nervous system.
Nature, London, 210, 756 (1966).
18. Combs, J.W.: Maturation of rat mast cells. An electron microscope study.
J.Cell.Biol. 31, 563 (1966).
19. Csaba, G., Török, O.: The physiology of mast cells. Teil 1, 2, 3. and: The thymus as a source of mast cells in the blood.
Acta biol. Acad.Sci. Hung. 21 (1970).
20. Demmler, K., Burkhardt, R.: Gefäßveränderungen im Knochenmark bei Myelofibrose und Osteomyelosklerose.
Fortschr.Medizin 89. Jg. Nr. 8, 346 (1971).
21. Deutsch, E., Ellegast, H., Nosko, L.: Knochen- und Blutgerinnungsveränderungen bei Urticaria pigmentosa.
Hautarzt 7, 257, (1956).

22. Downey, H.: The development of the histogenous mast cells of adult guinea pig and cat and the structure of the histogenous mast cells of man.
Folia haemat. Basel 16, 49 (1913).
23. Ehrlich, P.: Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukozyten.
Arch. Anat. Physiol. 3, 166 (1879).
24. Fadem, R.S.: Tissue mast cells in human bone marrow.
Blood 6, 614 (1951).
25. Fasske, E.: Elektronenmikroskopische experimentelle Untersuchungen zur Entladung der Gewebsmastzellen.
Virchow Archiv (Zellpath.) 4, 126 (1969).
26. Fernex, M.: The mast cell system, its relationship to atherosclerosis, fibrosis and eosinophils.
S. Karger, Basel-New York (1958).
27. Frame, B., Nixon, R.K.: Bone-marrow mast cells in osteoporosis of aging.
New Eng. J. Med. 279, 626 (1968).
28. Friedmann, B.J., Will, J.J., Freimann, D.G., Braunstein, H.: Tissue mast cell leukemia.
Blood 13, 70 (1958).
29. Goldhaber, P.: Heparin enhancement of factors stimulating bone resorption in tissue culture.
Science 147, 407 (1965).
30. Griffith, G.C., Nichols, G., Asher, J.P., Flanagan, B.: Heparin osteoporosis.
JAMA 193, 91 (1965).
31. Gusek, W.: Elektronenoptische Untersuchungen über die Ultrastruktur von Mastzellen.
Arch. klin. exp. Dermat. 213, 573 (1961).

32. Hauser, W.: Zur Kenntnis der Gewebsmastzelle im Knochenmark unter besonderer Berücksichtigung ihres Vorkommens bei Dermatosen.
Arch.Dermat.Syph. Berlin, 195, 514 (1953).
33. Hottendorf, G.H.: Plasma mast cells.
Nature, London, 212, 829 (1966).
34. Johnstone, J.M.: The appearance and significance of tissue mast cells in human bone marrow.
J.Clin.Path. 7, 275 (1954).
35. Jorpes, E., Odeblad, E., Boström, H.: An autoradiographic study on the uptake of S^{35} -labelled sodium sulphate in the mast cells.
Acta haemat. Basel, 9, 273 (1953).
36. Kabelitz, H.J.: Morphologie und Bedeutung der Gewebsmastzellen im Sternalpunktat.
Dtsch.Arch.klin.Med. 194, 499 (1949).
37. Keller, R.: Zur funktionellen Bedeutung der Gewebsmastzellen.
Schweiz.med.Wchschr. 92, 1638 (1962).
38. Keller, R.: Mast cells and anaphylaxis.
Experimentia, Basel 18, 286 (1962).
39. Keller, R.: Zur Bedeutung der Gewebsmastzelle für die Entzündung. in Heister R.: Die Entzündung, Urban und Schwarzenberg, München (1966).
40. Keller, R.: Tissue mast cells in immune reaction.
S. Karger, Basel (1966).
41. Keller, R.: Bedeutung der Gewebsmastzellen im Entzündungsvorgang.
Med. Klinik 1962, 1453 (1967).
42. Keller, R.: Zum Mechanismus der Mastzellschädigung bei akuten allergischen Reaktionen.
Med. Welt 25, 1513 (1968).

43. Kelsall, M.A.: Aging on mast cells and plasmocytes in the brain of hamsters.
Anat. Rec. 154, 727 (1966).
44. Landbeck, G.: Zur Frage der Blutgerinnungsstörung bei Urticaria pigmentosa.
Arch.klin. u. exper.Dermat. 213, 651 (1961).
45. Landsberger, A.: Zur Frage der wachstumshemmenden Funktion der Gewebsmastzellen.
Acta Anat. Basel, 64, 245 (1966).
46. Lassmann, G.: Mastzellen und Lipoidstoffwechsel.
Wien. klin. Wchschr. 80, 97 (1968).
47. Lennert, K.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström.
Frankf. Ztschr. Pathol. 66, 201 (1955).
48. Lennert, K.: Der Lymphknoten.
Handbuch der spez.path.Anat. u. Histol. Band I, Teil 3, Springer Verlag Berlin (1961).
49. Lennert, K.: Zur pathologischen Anatomie der Mastocytosen mit einigen Bemerkungen zur Cytochemie der Mastzellen.
Arch.klin. u. exper.Dermat. 213, 606 (1961).
50. Lennert, K.: Zur pathologischen Anatomie von Urticaria pigmentosa und Mastzellenretikuloze.
Klin.Wchschr. 40, 61 (1962).
51. Lennert, K., Illert, E.: Die Häufigkeit der Gewebsmastzellen im Lymphknoten bei verschiedenen Erkrankungen.
Frankf. Ztschr. Pathol. 70, 121 (1959).
52. Lennert, K., Schubert, J.C.F.: Zur Histochemie der Gewebsmastzelle im menschlichen Lymphknoten.
Frankf.Ztschr. Pathol. 69, 591 (1959).

53. Lennert, K., Schubert, J.C.F.: Zur Cytochemie der Blut- und Gewebsmastzellen.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med., 66thKongr.Wiesbaden (1960).
54. Lindholm, R.: Fracture healing and mast cells.
Acta Orthop. Scand. 38, 115 (1967).
55. Lindholm, R.: Combined radiation and bone injury in rats, with special reference to the mast cell count in the periosteal callus.
Acta Chir.Scand. 134, 613 (1968).
56. Lindholm, R.: The mast cells as a component of callus in healing fractures.
J. Bone Joint.Surg. 51, 148 (1969).
57. Lindner, D.: Die Mastzellen.
Arch.klin. u. exper. Dermat. 213, 588 (1961).
58. Loeckel, L., Wiese, H.: Mastocytose als Ursache einer generalisierten Osteosklerose.
Fortschr.Röntgenstr. 106, 271 (1967).
59. Lusztig, G.: Histochemische Untersuchungen der Mastzellen in der Aortenadventitia bei experimenteller Hypercholesterinämie.
Zbl. Allg. Path. 112, 400 (1969).
60. Lusztig, G., Gombás, M.: Mastzellreaktionen in der Adventitia der Aorta thoracalis und abdominalis durch Atherosklerose bedingt.
Zbl. Allg.Path. 114, 353 (1971).
61. Mann, P.R.: An electron microscop study of the relations between mast cells and eosinophil leucocytes.
J.Path. 98, 183 (1969).

62. Maximow, A.: Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo.
Folia haematol. 4, 611 (1907).
63. Mc Crea, P.C.: Tissue mast cells in the bone marrow in rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. Diss. 20, 83 (1961).
64. Michels, N.A.: The mast cells in Downey, Handbook of Hematology, Hoeber, New York, 232 (1938).
65. Niebauer, G.: Morphologie, Histologie und Funktion der Blut- und Gewebsmastzellen.
Blut 16, 267 (1968).
66. Nixon, R.: The relation of mastocytosis and lymphomatous disease.
Ann. int. Med. 64, 856 (1966).
67. Okun, M.R.: Pigment formation in mast cells in tissue culture.
J. Invest. Derm. 48, 424 (1967).
68. Okun, M.R.: Fortschritte bei der Untersuchung der Tyrosinase-Aktivität in Mastzellen.
Fortschr. Med. 87. Jg. Nr. 25 (1969).
69. Orfanos, C.: Mastzelle und Mastzelldegranulation.
Klin. Wchschr. 44, 1177 (1966).
70. Parwaresch, M.R.: Der Einfluß von Histamin und fettreicher Diät auf die Anzahl der Gewebsmastzellen der Ratte.
Virchow Archiv (Zellpath.) 4, 137 (1969).
71. Pfister, R.: Urticaria pigmentosa, Klinik und Verlauf.
Fortschr. Med. 87. Jg. Nr. 14 (1969).
72. Puchlev, A.: On the mast cell content of the arterial wall in arteriosclerosis.
Z. Ges. inn. Med. 21, Suppl. 277 (1966).
73. Raab, W.: Mastzelldegranulierung und Kollagenstoffwechsel.
Zschr. f. Immunitäts- und Allergieforsch. 133, 180 (1967).

74. Rasmussen, P.: The action of Vit. D deficiency on bone tissue and the epiphyseal plate in rats given adequate amounts of calcium and phosphorus in the diet.
Arch.oral.Biol. 14, 1293 (1969).
75. Rasmussen, P.: An experimental study of mast cells in the rat metaphysis.
Calc.Tiss.Res. 9, 325 (1972).
76. Reilly, E.B., Shintani, J., Goodman, J.R.: Systemic mast cell disease with urticaria pigmentosa.
Arch.Derm.Syph. 71, 561 (1955).
77. Remy, D.: Die Mastocytose.
Dtsch.med.Wchschr. 82, 719 (1957).
78. Remy, D.: 1. Die Physiologie der Mastzelle.
2. Klinik und Therapie der Mastocytosen.
Arch.klin. u. exper.Dermat. 213, 545 (1961).
79. Riley, J.F.: The mast cells.
Edinburgh u. London: E.u.D. Livingstone Ltd. (1959).
80. Riley, J.F., West, G.B.: The precence of histamine in tissue mast cells.
J. Physiol. London, 120, 528 (1953).
81. Rockoff, S.D., Armstrong, J.D.: Parathyroid hormone as a stimulus to mast cell accumulation in bone.
Calc. Tiss.Res. 5, 49 (1970).
82. Rohr, K.: Reaktive Retikulosen des Knochenmarks.
Acta haemat. Basel, 7, 321 (1952).
83. Sagher, F., Cohen, C., Schorr, S.: Concomitant bone changes in urticaria pigmentosa.
J.invest.Derm. 18, 425 (1952).
84. Seyle, H.: The mast cells.
Washington, Butterworth (1965).

85. Severson, A.R.: Mast cells in areas of experimental bone resorption and remodelling.
Brit. J.exp. Path. 50, 17 (1969).
86. Sundberg, M.: On the mast cells in human vascular wall.
Acta Path.microbiol.Scand.Suppl. 107 (1955).
87. Schauer, A.: Zur Entwicklung der Mastzellgranula.
Naturw. 49, 382 (1962).
88. Schauer, A.: Die Mastzelle.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, (1964).
89. Schlaahetzki, J.: Heparin und Knochenneubildung.
Fortschr.Med. 87. Jg. Nr. 3 (1969).
90. Schubert, J.C.: Beobachtungen bei Blutmastzell-Leukämie.
Blut 18, 35 (1968).
91. Stoeckenius, W.: Zur Feinstruktur der Granula menschlicher Gewebsmastzellen.
Exp.Cell.Res. 11, 656 (1956).
92. Thiede, A., Müller-Hermelink, H.K., Sonntag, H.G., Müller-Reichholtz, W.: On the origin of tissue mast cells.
Beitr. Pathol. 143, 172 (1971).
93. Undritz, E.: Die nicht zur Blutkörperchenbildung gehörenden Zellen intravitaler Knochenmarkspunktate nebst Auszählungsschema für Myelogramme.
Schweiz.med.Wchschr. 76, 333 (1946).
94. Urist, M.R., McLean, F.C.: Accumulation of mast cells in endosteum of bones of calcium-deficient rats.
Arch.Path. 63, 239 (1957).
95. Vaughan, J.M.: The Physiology of bone.
Clarendon-Press, Oxford, (1970).
96. Verf.?: Mast cells, Heparin and osteoporosis.
Nutr.Rev.27, 43 (1969).

97. Werle, E., Amann, R.: Über eine Bindung des Histamins an Heparin.
Naturwissensch. 42, 583 (1955).
98. Werle, E., Amann, R.: Zur Physiologie der Mastzellen als Träger
des Heparins und Histamins.
Klin. Wchschr. 34, 624 (1956).
99. Werner, W.: Die Gewebsmastzellen im frühkindlichen Knochen-
mark des Menschen.
Virchow Archiv (Zellpath.) 77, 182 (1967).
100. Werner, W., Krause, A.R.: Die Gewebsmastzellen im menschli-
chen Knochenmark.
Virchow Archiv (Zellpath.) 74, 651 (1965).
101. Williams, G.T.: Tissue mast cells in human bone marrow.
Amer. J.clin. Path. 22, 1039 (1952).



Herrn Prof. Dr. R. Burkhardt danke ich für die
Überlassung des Themas und seine wertvolle Hilfe
bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 23.7.1937 wurde ich in Straubing geboren. Die Grundschule besuchte ich in Gunzenhausen/Mittelfranken, die Oberrealschule in Gunzenhausen, Ansbach und München. 1956 bestand ich das Abitur an der Oberrealschule München-Pasing. Bis zum Physikum studierte ich in München, danach in Innsbruck und Würzburg und legte im Februar 1963 das Medizinische Staatsexamen in Würzburg ab.

Medizinalassistentin war ich in Siegen/Westfalen, im Kreiskrankenhaus München-Perlach und im Kreiskrankenhaus Erding.

Danach begann ich meine Weiterbildung zum Facharzt im Kinderkrankenhaus München-Schwabing und im Kinderkrankenhaus Steinhöring.

Seit 1964 bin ich verheiratet. Die Geburt meines Sohnes 1967 war der Grund, meine ärztliche Tätigkeit vorübergehend zu unterbrechen.

Seit 1971 bin ich als Assistenzärztin im Kinderkrankenhaus an der Lachnerstraße in München zur Beendigung meiner Facharztausbildung in Kinderheilkunde.

THE HISTORY OF THE
CITY OF BOSTON
FROM THE FIRST SETTLEMENT
TO THE PRESENT TIME
BY
JOHN H. COLEMAN
OF THE
CITY OF BOSTON
PUBLISHED BY
J. B. LEECH, JR.
1888

